

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADORLAN 25 /25 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Adorlan 25 mg/25 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Adorlan 25 mg/25 mg comprimidos

Un comprimido contiene 25 mg de tramadol clorhidrato y 25 mg de diclofenaco de sodio.

Para obtener una lista completa de excipientes, véase sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Adorlan 25 mg/25 mg comprimidos

Comprimidos no recubiertos, redondos, de liberación inmediata.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adorlan está indicado para el alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.

4.2 Posología y método de administración

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general debe elegirse la dosis más baja efectiva.

Objetivos y suspensión del tratamiento

Antes de iniciar un tratamiento con **Adorlan®**, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración y objetivos del tratamiento, así como un plan para la finalización del tratamiento, de acuerdo con las pautas de manejo del dolor. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento con **Adorlan®**, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

A menos que se prescriba de otra manera, **Adorlan®** debe administrarse de la siguiente forma:

Adultos y adolescentes mayores de 18 años:

Adorlan® 25 mg/25 mg comprimidos:

Un comprimido (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada ocho horas (correspondiente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco

sódico al día).

En adultos y jóvenes mayores de 18 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 75 mg/día, lo que con una combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 75 mg/día.

La combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no deberá ser administrada bajo ninguna circunstancia, por más tiempo del absolutamente necesario.

Niños:

No se ha establecido el uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico en niños menores de 18 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes geriátricos

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal y/o hepática manifiesta clínicamente. La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad. Por lo tanto, si resulta necesario, el intervalo de dosificación se ampliará de acuerdo con las necesidades del paciente.

Adorlan® deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes que generalmente son propensos a padecer reacciones adversas a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado GI durante la terapia.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática la eliminación del tramadol puede ser más lenta. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada con precaución de acuerdo con los requerimientos del paciente. Para pacientes con disfunción renal y/o hepática severa, no se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico (véase sección 4.3).

Método de administración

Los comprimidos no deberán partirse o masticarse. Deberán deglutirse enteros, con una cantidad suficiente de líquido y sin estar en ayunas. En caso de tener estómago sensible, se recomienda tomar el comprimido junto con algún alimento.

Descontinuación del tratamiento

Los síntomas de abstinencia pueden aparecer tras una interrupción brusca del tratamiento con opioides (ver sección 4.8).

4.3 Contraindicaciones

- En casos de hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o a cualquiera de los excipientes (véase sección 6.1).

- En casos de intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- En pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado dentro del periodo de los últimos 14 días (véase sección 4.5.).
- En pacientes con epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento.
- En pacientes con un historial de broncoespasmo, angioedema, pólipos nasales, asma, rinitis, urticaria y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoides asociadas después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs. En casos raros se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.
- No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en paciente en el período post operatorio inmediato a una cirugía de bypass coronario.
- En pacientes con úlceras pépticas o hemorragia gástrica activa o recurrente (por lo menos dos episodios distintos de ulceración o hemorragia comprobada).
- En pacientes con un historial de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionado con el tratamiento previo con AINEs.
- En pacientes con hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas.
- En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave (véase sección 4.4).
- Durante el último trimestre del embarazo (véase sección 4.6).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Tolerancia y trastorno por consumo de opioide (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides puede dar lugar al desarrollo de tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO).

El uso repetido de **Adorlan®** puede provocar TCO.

Una dosis más alta y una duración más larga del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o el uso indebido intencionado de opioides puede provocar sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastorno por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con **Adorlan®** y durante el mismo, se deben acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del mismo (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también se debe informar al paciente sobre los riesgos y signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y sustancias psicoactivas (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.

Advertencias

Se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol en los niveles recomendados de dosis. El riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada. Además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (véase sección 4.5). Los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Adorlan® sólo si hay razones de peso.

Debe evitarse el uso de Adorlan® con AINEs concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2.

Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los AINEs incluyendo diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves. Se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de Adorlan®, en pacientes con un historial de úlceras, en particular con complicaciones de hemorragia o perforación (véase sección 4.3), y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible. En estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal (véase sección 4.5), deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.j. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) (véase abajo y sección 4.5).

Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento. Se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como ASA (véase sección 4.5).

Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento. Se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como ASA (véase sección 4.5).

Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con Adorlan®, deberá terminarse el tratamiento.

Los AINEs, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Se han producido reacciones anafilactoides en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.

Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con AINEs incluyendo diclofenaco.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Durante el tratamiento con AINEs ha habido en raras ocasiones reportes de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) (véase sección 4.8). El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. A los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad Adorlan® deberá discontinuarse.

Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco. A los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Adorlan®, debe suspenderse el tratamiento. Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede cursar con un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente.

Como otros AINEs, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido

a sus propiedades farmacodinámicas. Si durante la administración de Adorlan® recurren o empeoran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.

La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento.

En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica).

El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Precauciones

Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol.

Adorlan® sólo podrá usarse con precauciones especiales en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, un nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o función respiratoria, aumento de la presión intracraneal.

En pacientes sensibles a los opioides, Adorlan® sólo deberá usarse con precaución.

Los efectos secundarios pueden disminuir administrando la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto necesario para el manejo de los síntomas (véase sección 4.2 y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares abajo).

En pacientes de edad avanzada, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con AINEs (como diclofenaco sódico presente en Adorlan®) es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales (véase sección 4.2).

En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), los AINEs sólo deberán ser utilizados con precaución, ya que la condición del paciente puede deteriorarse (véase sección 4.8).

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o cerebrovascular sólo deberán ser tratados con diclofenaco después de una cuidadosa consideración. Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para

eventos cardiovasculares (e.j. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

La vigilancia médica detallada es imperativa en pacientes que sufran de insuficiencia severa de la función hepática (véase sección 4.3). Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), Adorlan® deberá ser discontinuado. Puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Adorlan® sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/ beneficio en pacientes con:

- Trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g., porfiria aguda intermitente);
- Lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (véase sección 4.8).
- Particularmente la supervisión médica cuidadosa es necesaria en:
 - disfunción renal.
 - Trastornos de la función hepática;
 - Inmediatamente después de una cirugía mayor;
- Pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria; también es necesario el cuidado especial en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.

Con la administración a largo plazo de Adorlan® la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.

Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, diclofenaco y naproxeno.

Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.

Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación

de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica, deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Adorlan®** no deberá combinarse con inhibidores de la MAO (véase sección 4.3). En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso del opioide petidina, han sido observadas interacciones en el sistema nervioso central que ponen en riesgo la vida, en la función respiratoria y cardiovascular. No se pueden descartar las mismas interacciones con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con **Adorlan®**.
- Medicamentos de acción central/depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol y los estupefacientes depresores del SNC.
- El uso concomitante de **Adorlan®** con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas u otros depresores respiratorios o del SNC (otros opioides, tratamientos antitusivos o de sustitución, barbitúricos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, alcohol. Gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)) aumenta el riesgo de hipotensión, sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresor del SNC (ver sección 4.8). Por lo tanto, si se toma la decisión de prescribir **Adorlan®** concomitantemente con depresores respiratorios o del SNC, se debe utilizar la dosis efectiva más baja de **Adorlan®** y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.
- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo causen convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs, los inhibidores de la MAO (véase sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden ocasionar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa cualquiera de los signos siguientes:
 - Clonus espontáneos.
 - Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis.
 - Temblor e hiperreflexia.
 - Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus ocular o clonus inducible. El retiro de los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han demostrado hasta ahora que con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático) no es probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con tramadol. La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) pueden reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.
- Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. La

importancia clínica de dicha interacción no ha sido estudiada (véase sección 4.8).

- Se recomienda precaución cuando se prescribe conjuntamente diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol), lo que podría provocar un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas máximas y la exposición al diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo de diclofenaco.
- En un número limitado de estudios, la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético 5-HT₃ antagonista ondansetrón aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.
- Se debe tener cuidado durante el tratamiento concomitante con Adorlan® y derivados de coumarina (e.j. warfarina) debido a reportes de aumento de INR con sangrado importante y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol. También los AINEs, incluyendo diclofenaco, pueden intensificar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina (véase sección 4.4).
- La administración concomitante de diferentes AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal debido al efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Adorlan® y otros AINEs (véase sección 4.4).
- La administración concomitante de Adorlan® y digoxina o litio puede incrementar la concentración de estos medicamentos en la sangre. El uso concomitante de glucósidos cardíacos y AINEs en pacientes puede exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles de glucósido en plasma. Se deberá verificar los niveles séricos de litio. Se recomiendan las revisiones de digoxina sérica.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden atenuar el efecto de diuréticos y medicamentos antihipertensivos. En pacientes con disfunción renal (e.j. pacientes deshidratados o pacientes en edad avanzada con disfunción renal) la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de la angiotensina-II con un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar posteriormente la función renal con la posibilidad de provocar una insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible. Por lo tanto, una combinación como ésta sólo debe utilizarse con precaución, particularmente en pacientes en edad avanzada. Se debe solicitar a los pacientes tomar cantidades adecuadas de fluidos y se debe considerar hacer verificaciones regulares de los valores renales después del inicio de la terapia de combinación. El uso concomitante de Adorlan® y de diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede estar asociado con un aumento en los niveles séricos de potasio, que por lo tanto deben ser vigilados con frecuencia
- Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.
- Colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción de diclofenaco. Por lo tanto, se recomienda administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol / colestiramina.
- Glucocorticoides: Incremento en el riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinal (véase sección 4.4).
- Inhibidores de agregación trombocitaria como el ácido acetilsalicílico y (ISRS): Incremento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal (véase sección 4.4)
- La administración de Adorlan® dentro del lapso de 24 horas antes o después de metotrexato puede incrementar la concentración de metotrexato en la sangre y

aumentar sus efectos tóxicos.

- Los AINEs (como diclofenaco sódico en Adorlan®) pueden incrementar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.
- Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de diclofenaco.
- Cuando se administran AINEs con zidovudina hay un incremento en el riesgo de toxicidad hematológica. Existe evidencia de un aumento en el riesgo de hemartrosis y hematoma en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.
- Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo): Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.
- Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
- Antibacterianos:
- Quinolónicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.
- Ceftriaxona: Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.
- Fenitoína: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.
- Alcohol: Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.
- Misoprostol: Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.
- Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.
- Inductores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.
- Anticolinérgicos: La administración concomitante de opioides con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a que **Adorlan®** es una combinación fija de ingredientes activos incluyendo diclofenaco, está contraindicado en los últimos tres meses de embarazo. **Debido a que Adorlan® contiene adicionalmente clorhidrato de tramadol, no debe utilizarse durante el embarazo.**

Datos respecto al clorhidrato de tramadol

El clorhidrato de tramadol no debe utilizarse durante el embarazo debido a que

no hay disponible evidencia apropiada para evaluar la seguridad del clorhidrato de tramadol en mujeres embarazadas. El clorhidrato de tramadol administrado antes o durante el parto no afecta la contractilidad uterina. En neonatos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que generalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento de largo plazo durante el embarazo puede conducir a síntomas de abstinencia en el recién nacido después del parto, como consecuencia de la habituación.

Datos respecto al diclofenaco

Se ha demostrado que el diclofenaco atraviesa la barrera placentaria en humanos. Se han reportado anomalías congénitas en asociación con la administración de AINEs en el hombre; sin embargo, estos ocurren en una baja frecuencia y no parecen seguir ningún patrón discernible.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de diclofenaco puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento.

Por lo tanto, durante el primero y segundo trimestre de embarazo el diclofenaco no debe administrarse a menos que sea indispensable. Si se administra diclofenaco a una mujer que está tratando de embarazarse o durante el primer y segundo trimestre de embarazo, se deberá mantener la dosis lo más baja posible y una duración de tratamiento lo más corta posible.

Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso tras la exposición al diclofenaco durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante.

El tratamiento con diclofenaco deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre de embarazo todos los inhibidores de síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a l:

- Toxicidad cardiopulmonar (con constricción/cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar)

Disfunción renal; (véase más arriba). A la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso con dosis muy bajas; Inhibición de las contracciones uterinas, lo que retrasa o prolonga el parto.

En consecuencia, el diclofenaco está contraindicado en el último trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.5).

Lactancia

Debido a que **Adorlan® es una combinación fija de sustancias activas incluyendo clorhidrato de tramadol, no se debe usar durante la lactancia.**

Datos respecto al clorhidrato de tramadol

El clorhidrato de tramadol y sus metabolitos se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Un bebé podría ingerir aproximadamente 0.1% de la dosis administrada a la madre. Clorhidrato de tramadol no debe ingerirse durante la lactancia.

Datos respecto al diclofenaco

En una madre lactante, se han detectado concentraciones bajas de diclofenaco en la leche materna (100 ng/mL). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras la lactancia equivaldría a 0,03 mg/kg/dosis diaria.

Hasta ahora, no se han reportado efectos negativos en el infante, y por lo tanto en los casos de administración de corto plazo, generalmente no es necesario interrumpir la lactancia. Si se prescribe la administración de largo plazo o de dosis elevadas para enfermedades reumáticas, se deberá considerar la discontinuación temprana de la lactancia.

Fertilidad

Datos sobre el tramadol clorhidrato

La vigilancia post comercialización no sugiere un efecto del tramadol en la fertilidad.

Datos sobre el diclofenaco:

Como con otros AINEs, el uso de diclofenaco puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

No existen datos sobre los efectos del diclofenaco en la fertilidad masculina en humanos.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

Aun cuando se tome de acuerdo con las instrucciones, **Adorlan®** puede ocasionar efectos secundarios en el sistema nervioso central como fatiga, somnolencia y mareos y por lo tanto puede afectar las reacciones de los conductores de vehículos y de operarios de maquinaria. Esto aplica particularmente con dosificaciones elevadas o en conjunto con otras sustancias psicotrópicas, particularmente alcohol.

4.8 Efectos Adversos

Los efectos no deseados más comúnmente reportados para la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10 % de los pacientes. Las frecuencias se definen como se indica a continuación:

Muy común: >1/10; Común: >1/100, <1/10; No común: >1/1000, <1/100; Raro: >1/10 000, <1/1000; Muy raro: <1/10 000; Desconocido: no se puede estimar a partir de los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: alteraciones de la hematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia,

trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento severo, hemorragias nasales y hemorragia cutánea.

Trastornos cardíacos:

No comunes: palpitaciones, taquicardia, dolor torácico. Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente en pacientes que se encuentran físicamente estresados.

Raros: bradicardia.

Muy raros: disfunción cardíaca congestiva, infarto del miocardio. Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y el tratamiento de largo plazo pueden estar asociados con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

Desconocido: Síndrome de Kounis.

Trastornos de la visión:

Raros: visión borrosa, miosis, midriasis.

Muy raros: trastornos visuales (visión doble).

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios.

Trastornos endocrinos

Se han reportado en la literatura casos de SIADH (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética), pero no se ha establecido una relación causal por tramadol.

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia.

Comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación).

No comunes: arcadas, malestar gastrointestinal (una sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

Muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (e.j. colitis hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), colitis isquémica, pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática.

Se debe instruir al paciente que suspenda el medicamento en caso de que se presente dolor abdominal superior grave, melena o hematemesis y consultar a un médico inmediatamente.

Se debe indicar a los pacientes que suspendieran el medicamento en caso de que se presentara dolor abdominal superior severo, melena o hematemesis y que acudieran con el médico inmediatamente.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Comunes: fatiga.

No comunes: edema particularmente en pacientes con hipertensión arterial o

insuficiencia renal.

Trastornos hepato-biliares:

Comunes: transaminasas elevadas.

No comunes: daño hepático en particular con tratamiento a largo plazo, hepatitis aguda con o sin ictericia.

Muy raros: hepatitis fulminante.

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: Ha habido reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (e.j. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico presente en **Adorlan®**). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Análisis:

Muy raros: bajos niveles de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: reacciones hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, **Adorlan®** se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Metabolismo y trastornos nutricionales:

Comunes: pérdida del apetito.

Raros: cambios en el apetito.

Desconocido: hipoglucemia.

Se han reportado casos en la literatura de hiponatremia, pero no se ha establecido una causal por tramadol.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raros: debilidad motora.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: mareos.

Comunes: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad.

Raros: trastornos del habla, parestesia, temblores, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

Las convulsiones ocurrieron principalmente después de la administración de dosis elevadas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo. (véase secciones 4.4 y 4.5). *Muy raros:* desorientación, espasmos musculares, temblores. *Desconocidos:* trastornos del habla.

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, confusión, trastornos del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones psíquicas adversas pueden ocurrir después de la administración de tramadol las cuales varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estas incluyen cambios en el estado de ánimo (usualmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en las actividades (usualmente supresión, ocasionalmente incremento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (e.j. comportamiento respecto a la toma de decisiones, trastornos de la percepción). Puede presentarse dependencia a los fármacos. Pueden ocurrir síntomas de síndrome de abstinencia, similares a los que se presentan en la abstinencia de opiáceos, como por ejemplo: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han sido muy raramente observados con la discontinuación de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del SNC (i.e. confusión, delirios, despersonalización, desrealización, paranoia).

Muy raros: depresión.

Desconocidos: *síndrome de apnea central de sueño.*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: depresión respiratoria, disnea. Si las dosis recomendadas son excedidas considerablemente y se administran de forma concomitante otras sustancias depresoras del sistema nervioso central (véase sección 4.5), puede ocurrir depresión respiratoria. Se ha reportado empeoramiento del asma para tramadol (véase la sección 4.3).

Muy raros: neumonitis.

Trastornos del sistema renal y urinario:

No comunes: retención de fluidos.

Raros: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede estar acompañado por insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: sudoración, prurito, sarpullido.

No comunes: alopecia, urticaria.

Muy raros: eczema, eritema, fotosensibilidad, púrpura (también llamada purpura alérgica) y reacciones cutáneas ampollares que contiene diferentes tipos de reacciones cutáneas, tales como síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Desconocida: Erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa.

Trastornos vasculares:

No comunes: regulación cardiovascular alterada (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Muy raros: hipertensión.

4.9 Sobredosis

Adorlan® es una combinación fija de sustancias activas. En caso de sobredosis, los

síntomas pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad de clorhidrato de tramadol o diclofenaco o de los dos principios activos.

Síntomas de sobredosis con clorhidrato de tramadol

En principio, en caso de intoxicación con clorhidrato de tramadol, se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular, miosis, vómito, colapso cardiovascular, trastornos de la consciencia hasta el coma, convulsiones, depresión respiratoria hasta el paro respiratorio y muerte.

Síntomas de sobredosis con diclofenaco

Trastornos del sistema nervioso central, tales como cefalea, mareos, aturdimiento y pérdida de conocimiento (en niños también convulsiones mioclónicas) pueden ocurrir como síntomas de una sobredosis, así como dolor abdominal, náusea y vómito. Asimismo, es posible que se presenten hemorragia gastrointestinal y trastornos de la función hepática y renal. También pueden ocurrir hipotensión, depresión respiratoria y cianosis.

Tratamiento

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias, mantener la respiración y circulación dependiendo de los síntomas. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto la naloxona. En el caso de convulsiones deben administrarse las benzodiacepinas de acción prolongada (p.ej. diazepam). No existe ningún antídoto específico para diclofenaco.

En caso de intoxicación, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante lavados gástricos se recomienda sólo dentro de las 2 primeras horas después de la toma. La descontaminación gastrointestinal en un tiempo posterior puede ser útil en caso de intoxicación con cantidades excepcionalmente grandes. Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda causada por **Adorlan®** exclusivamente mediante hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para la desintoxicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésico, antiinflamatorio no esterooidal.
Código ATC: N02AJ15

Tramadol

Tramadol es un analgésico racémico de acción central. Sus múltiples actividades complementarias residen en los enantiómeros (+) y (-). En concentraciones sub micromolares, (-)-tramadol inhibe la recaptación sináptica de la noradrenalina (NE) y (+)-tramadol inhibe la recaptación sináptica de serotonina (5-HT). Además, tramadol tiene actividad agonista en los receptores opioides μ a través de los enantiómeros (+), la cual aumenta mucho hasta afinidades nanomolares con el enantiómero (+) del metabolito O-desmetil-tramadol (M1). Aunque las afinidades con los transportadores de monoamina son menores que las del receptor opioide μ , la inhibición de la recaptación de NE y 5-HT contribuye a la actividad antinociceptiva del tramadol.

Diclofenaco

El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) con actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas en modelos animales. El mecanismo de acción del diclofenaco sódico, como el de otros NSAID, no se comprende del todo, pero es posible que se relacione con la inhibición de la ciclooxigenasa, con decremento de la síntesis de prostaglandina.

Tramadol/Diclofenaco

Efecto analgésico: el tramadol y el diclofenaco tienen interacciones sinérgicas aditivas en modelos de ratones de antinocicepción aguda, hiperalgesia térmica o dolor inflamatorio.

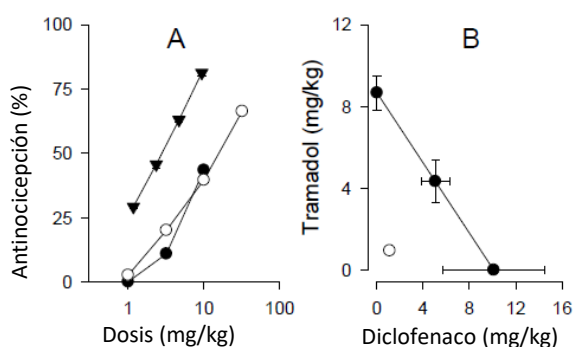


Figura 1. Curvas de dosis-respuesta en la hiperalgesia térmica en la rata después de la administración de diclofenaco (círculos negros), tramadol (círculos claros) o la combinación de ambos (triángulos negros) (A), y análisis isobolográfico de tal combinación. La combinación de tramadol y diclofenaco en proporciones iguales (círculo claro) cae a la izquierda y abajo de la línea de adición, lo que indica una interacción supraaditiva (sinérgica) (B). Los datos se expresan como media $\pm$ s.e.m. (n=6)

Efecto antiinflamatorio: en la prueba de edema inducida por carragenano en ratas, la combinación de tramadol y diclofenaco suprimió la formación de edema con un intervalo de dosis efectiva similar al obtenido con diclofenaco solo.

En la misma prueba, el efecto productor de úlcera gástrica de la combinación fue menor que el del diclofenaco. Esto se dedujo porque el límite de dosis para formación de úlcera gástrica fue dos veces mayor y la calificación de formación de úlcera fue menor, de 3.45 para la combinación con 21.5 mg/kg p.o. y 6.0 para diclofenaco en la misma dosis.

Experiencia clínica: acorde con los resultados preclínicos, la combinación de tramadol y diclofenaco produjo mejor alivio del dolor en humanos con dolor posoperatorio que la monoterapia con tramadol o diclofenaco.

Adorlan® está situado como un analgésico de paso II en la escalera del dolor de la OMS y el médico debe usarlo en consecuencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Más del 90% del tramadol se absorbe después de la administración oral. La biodisponibilidad media absoluta después de una sola dosis oral es cercana a 70%, al margen de la ingestión concomitante de alimento. La diferencia entre la absorción y la biodisponibilidad absoluta del tramadol probablemente se deba al efecto del primer

paso. Después de la administración oral, el efecto de primer paso es un máximo de 30%. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan 1.5 a 2 horas después de la administración.

Luego de la administración oral repetida, el estado estable se alcanza en 36 horas. Las concentraciones en estado estable son 30% a 40% mayores que las extrapoladas de la administración de una sola dosis. Es probable que estas concentraciones más altas se deban a la saturación del metabolismo de primer paso.

La absorción del diclofenaco es completa, pero su inicio se retrasa hasta el paso por el estómago, el cual puede afectarse por el alimento que retrasa el vaciamiento gástrico. La concentración plasmática máxima media del diclofenaco se alcanza en cerca de 2 horas.

Casi la mitad del diclofenaco administrado se metaboliza durante su primer paso por el hígado (efecto del "primer paso"), el área bajo la curva de concentración (AUC) después de la administración oral es casi la mitad de la obtenida después de una dosis parenteral equivalente.

El comportamiento farmacocinético no cambia con la administración repetida. No se produce acumulación, siempre que se observen los intervalos de administración recomendados.

Distribución

La distribución de tramadol es amplia y rápida. El volumen de distribución total determinado en 12 estudios i.v. varió entre 203 ± 40 L y 290 ± 37 L. Sólo cerca del 20% del tramadol administrado se une con proteína. El tramadol cruza la barrera placentaria y una cantidad muy pequeña del tramadol sin cambios y de M1 (alrededor del 0.1% de la dosis administrada a la madre) entra a la leche materna.

El 99.7% del diclofenaco se une con proteínas, sobre todo con albúmina (99.4%).

El diclofenaco entra al líquido sinovial, donde la concentración máxima se mide 2-4 horas después de alcanzar el valor plasmático máximo. La semivida de eliminación aparente del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar los valores plasmáticos máximos, la concentración de la sustancia activa ya es más alta en el líquido sinovial que en el plasma y se mantiene más alta hasta por 12 horas.

Metabolismo

Se han encontrado más de 11 metabolitos de tramadol en la orina humana. Las principales vías metabólicas son la N-desmetilación, O-desmetilación y la conjugación de los derivados O-desmetilo con ácido glucurónico y ácido sulfúrico.

Sólo un metabolito, (+)-O-desmetiltramadol, tiene actividad farmacológica. Este metabolito tiene propiedades antinociceptivas por su unión con el receptor opioide μ . Varias isoenzimas hepáticas participan en el metabolismo del tramadol; CYP2D6 participa sobre todo en la O-desmetilación, mientras que CYP3A4 y CYP2B6 producen la N-desmetilación. La inhibición de una de estas isoenzimas implicadas en la biotransformación del tramadol puede afectar la concentración plasmática del tramadol o de su metabolito activo. Hasta ahora no se han informado interacciones de relevancia clínica.

Un estudio de inhibición in vitro mostró que el tramadol no tiene un efecto inhibitor clínicamente relevante en las principales isoformas de citocromo P450 en concentraciones terapéuticas.

La biotransformación del diclofenaco ocurre en parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero sobre todo por hidroxilación y metoxilación individuales y múltiples, lo que genera varios metabolitos fenólicos, la mayoría de los cuales se convierte en conjugados glucurónidos. Dos metabolitos fenólicos tienen actividad biológica, pero en mucho menor medida que el diclofenaco.

Eliminación

El tramadol y sus metabolitos se excretan casi de manera exclusiva por vía renal. También existe cierta excreción biliar, pero es insignificante.

La depuración total medida en 12 estudios i.v. varió entre 432 ± 53 mL/min y 607 ± 130 mL/min.

La semivida plasmática terminal del tramadol es 5 horas a 7 horas, al margen de la vía de administración. La semivida terminal de M1 es comparable a la del tramadol.

La depuración sistémica total del diclofenaco en plasma es 263 ± 56 mL/min (valor medio $\pm$ SD). La semivida terminal en el plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluidos los dos activos, también tienen semivida plasmática corta de 1-3 horas.

Casi 60% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales se convierte también en conjugados glucurónicos. Menos del 1% se excreta como la sustancia sin cambios. El resto de la dosis se elimina como metabolitos por la bilis en las heces.

Tramadol/diclofenaco

Se realizó un estudio farmacocinético clínico en 34 sujetos sanos evaluables de ambos sexos; la farmacocinética del tramadol y diclofenaco obtenida después de una dosis única de la combinación en dosis fija (25 mg/25 mg) se comparó con la de una dosis única de tramadol (25 mg) o diclofenaco (25 mg) solos. Los parámetros farmacocinéticos y los análisis de bioequivalencia se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos e intervalos de confianza para el índice de los parámetros farmacocinéticos del tramadol y diclofenaco con la administración de una dosis única de una combinación en dosis fija o de los fármacos por separado.

Parámetro (media $\pm$ SD)	Tramadol		
	FDC	R	Índice FDC/R

			% (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	64.76 ± 18.37	62.25 ± 19.59	105.17 (96.49 – 114.64)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	362.71 ± 155.62	345.59 ± 136.65	104.70 (99.95 – 110.23)
AUC_{0-∞} (ng·h/mL)	380.15 ± 157.18	363.99 ± 134.66	103.74 (99.30 – 108.38)
	Diclofenaco		
	FDC	R	Índice FDC/R
			% (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	365.61 ± 200.02	516.85 ± 272.91	69.85 (61.04 – 79.94)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	501.00 ± 133.37	507.59 ± 151.62	99.75 (95.05 – 104.68)
AUC_{0-∞} (ng·h/mL)	511.27 ± 138.15	527.43 ± 156.57	100.10 (95.47 – 104.95)

La magnitud de la absorción (AUC) de tramadol y diclofenaco con la combinación en dosis fija fue bioequivalente a cualquiera de los productos solos, el ritmo de absorción (C_{max}) de tramadol con la combinación en dosis fija fue bioequivalente al tramadol solo. El ritmo de absorción (C_{max}) del diclofenaco no fue bioequivalente al del diclofenaco solo. No se considera que la C_{max} más baja del diclofenaco obtenida con la combinación en dosis fija en este estudio afecte el inicio y la duración del efecto terapéutico aportado por el diclofenaco en la combinación en dosis fija; no se considera que refleje un efecto sistemático del tramadol en la farmacocinética del diclofenaco, sino las características de absorción muy variable del diclofenaco en la fase inicial después de la administración oral.

La ausencia de un efecto del tramadol en el ritmo de absorción de diclofenaco se sustenta además con un análisis farmacocinético poblacional en pacientes sometidas a cesárea que tampoco mostró indicación de algún efecto del diclofenaco en la farmacocinética de disposición del tramadol o su metabolito activo O-desmetiltramadol.

No hay indicación de una posible interacción entre tramadol y diclofenaco después de la administración intravenosa y oral en perros.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Tramadol

La administración oral y parenteral repetida de tramadol durante 6-26 semanas a ratas y perros, y la administración oral durante 12 meses a perros no produjo evidencia de cambios relacionados con la sustancia en las pruebas hematológicas, químicas e histológicas. Sólo hubo manifestaciones del sistema nervioso central después de dosis altas mucho mayores a las terapéuticas: inquietud, salivación, espasmos y reducción de la ganancia de peso. Las ratas y los perros toleraron dosis de 20 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente, y los perros toleraron dosis rectales de 20 mg/kg de peso corporal, sin efectos.

Los resultados generales de las pruebas de mutagenicidad no revelaron un riesgo potencial genotóxico con el clorhidrato de tramadol en el humano. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad no sugieren un riesgo potencial con el clorhidrato de tramadol para el humano. Los estudios de toxicidad reproductiva con clorhidrato de tramadol revelaron que con dosis tóxicas maternas había retraso en el desarrollo y osificación, y mortalidad neonatal. El desempeño reproductivo masculino y femenino, la fertilidad y el desarrollo de las crías no se alteraron en estudios toxicológicos requeridos para registro. Los datos publicados sugieren una influencia adversa del tramadol en roedores en la función sexual y testicular del macho, resultando en una potencial afectación de la fertilidad. El tramadol cruza la placenta.

Diclofenaco

Con la administración repetida a animales, la toxicidad crónica de diclofenaco fue evidente por las lesiones y ulceraciones gastrointestinales. Durante un estudio de toxicidad de dos años en ratas se observó un aumento dependiente de la dosis en las oclusiones vasculares cardíacas trombóticas en ratas tratadas con diclofenaco.

La administración de AINEs, incluido el diclofenaco, inhibió la ovulación en conejas, la implantación y la placentación en ratas, y produjo el cierre prematuro del conducto arterioso en ratas preñadas. El diclofenaco, a dosis tóxicas para la madre, se ha asociado en ratas con distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los efectos mínimos del diclofenaco sobre la reproducción y el parto, así como sobre la constricción del conducto arterioso in útero, son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (ver sección 4.6).

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad parecen indicar que el diclofenaco no presenta un riesgo específico para el ser humano a las dosis terapéuticas utilizadas.

Los estudios de reproducción y desarrollo embrionario en animales demostraron que la administración de diclofenaco durante la organogénesis no produjo teratogénesis a pesar de la inducción de toxicidad materna y fetal en ratones con dosis orales de hasta 20 mg/kg/d y en ratas y conejos con dosis orales de hasta 10 mg/kg/d.

En ratas, el diclofenaco no influyó en la fertilidad de los animales progenitores, salvo

un efecto fetal mínimo, a dosis materno-tóxicas. El desarrollo prenatal, perinatal y postnatal de las crías no se vio afectado.

El diclofenaco administrado a ratas macho y hembra a dosis de 4 mg/kg/d no afectó a la fecundidad.

Tramadol/Diclofenaco

La administración en bolo intravenoso de clorhidrato de tramadol y diclofenaco (3 mg/kg + 1.5 mg/kg) tuvo ligeros efectos cardiovasculares y respiratorios (p. ej., descenso de la presión sanguínea arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) en conejos anestesiados.

En un estudio de toxicidad con dosis orales repetidas en ratas, la administración combinada de HCl de tramadol 8 mg/kg y diclofenaco sódico 4 mg/kg durante 13 semanas causó inquietud y peritonitis que se relacionó con la muerte de 1 de 20 ratas hembra.

En estudios de toxicidad embriofetal en ratas y conejos, la administración oral de HCl de tramadol 8 mg/kg y diclofenaco sódico 4 mg/kg no resultó teratogena ni produjo retrasos fetales, incluso con toxicidad materna. Sólo en conejos, aumentó el número de resorciones y se encontró congestión del hígado en los fetos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de eficacia

36 meses

6.4 Precauciones especiales para almacenamiento

No almacenar a más de 30° C.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

6.5 Precauciones especiales para su disposición

Debe disponerse de cualquier producto no usado o material de desecho según los requerimientos locales.