

Industria Argentina

CALMADOR DEX
TRAMADOL clorhidrato 75 mg
DEXKETOPROFENO 25 mg
 Comprimidos recubiertos ranurados - Administración oral
 VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Tramadol clorhidrato 75 mg
 Dextropropofeno (como trametamol) 25 mg
 Excipientes: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, croscarmellose sódica, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio. Recubrimiento: ácido polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Opioides en combinación con analgésicos no opioides, código ATC: N02AJ14.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo, de moderado a intenso, en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dextropropofeno.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Dextropropofeno es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzotienil) propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroides (IMAO).

Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Concretamente, hay una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en endoperoxídeos cíclicos, las PGG₂ y PGG₂H, que dan lugar a las prostaglandinas PGE₂, PGE₂, PGF₂α y PGD₂, así como a la prostacalina PGI₂ y a los tromboxanos (TxA₂ y TxB₂). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

Se ha demostrado en animales de experimentación y en humanos que el dextropropofeno es un inhibidor de las actividades COX-1 y COX-2.

Tramadol clorhidrato es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Es un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opiáceos μ- y κ- con mayor afinidad por los receptores μ. Su mecanismo de acción es debido a una baja afinidad de unión de los receptores opiáceos μ- con el compuesto de origen y de una alta afinidad de unión de éstos con el metabolito O-desmetilado M1. En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente como analgésico que tramadol y 200 veces más potente en la afinidad de unión a receptores μ. En varios estudios en animales, únicamente se ha antagonizado parcialmente la analgesia inducida por tramadol con el opiáceo antagonista naloxona. La contribución relativa a la analgesia humana de ambos compuestos, tramadol y M1, depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto. Como otros opiáceos analgésicos, se ha demostrado que tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina *in vitro*. Estos mecanismos pueden contribuir de manera independiente al perfil analgésico general de tramadol.

Tramadol tiene un efecto antitussivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen efecto depresor respiratorio. Además, se producen menores alteraciones de la actividad electrocardiográfica. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de tramadol es de 1/10 (uno de diez) a 1/6 (uno de seis) respecto a morfina.

Efectos farmacodinámicos

Estudios preclínicos han demostrado una interacción sinérgica entre los principios activos durante ambos modelos de inflamación, agudo y crónico, y sugieren que dosis más bajas de cada principio activo permiten obtener efecto analgésico.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos realizados en diferentes modelos de dolor nociceptivo de moderado a intenso (incluyendo dolor dental, dolor somático o dolor visceral), demostraron una actividad analgésica eficaz de tramadol/dextropropofeno. En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, realizado en 600 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una intervención quirúrgica abdominal, con una edad media de 47,6 años (rango de 25 a 73), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente a los componentes de forma individual mediante la suma de los valores de la diferencia de intensidad del dolor durante un intervalo de 8 horas (SPID8) después de la primera dosis de medicación del estudio, siendo evaluada la intensidad del dolor en una escala visual analógica de 100 mm (VAS). Un mayor valor de SPID indica un mayor alivio del dolor. El tratamiento con tramadol/dextropropofeno resultó en un efecto analgésico significativamente mayor que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dextropropofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol), obteniéndose los siguientes resultados: tramadol/dextropropofeno (241,8), dextropropofeno 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

A las primeras 8 horas tras la administración de tramadol/dextropropofeno, los pacientes mostraron una disminución significativa de la intensidad del dolor (PI-VAS media = 33,6) con una diferencia estadísticamente significativa (p <0,0001) respecto a dextropropofeno 25 mg (PI-VAS media = 42,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 42,9). También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo con la pauta posológica en la población ITT (intención de tratar), en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa (p <0,0001) entre tramadol/dextropropofeno y dextropropofeno 25 mg (-8,4) y tramadol 100 mg (-5,5), respectivamente.

Los pacientes tratados con tramadol/dextropropofeno presentaron una menor necesidad de medicación de rescate para el control del dolor (11,8% de los pacientes en comparación con 21,3% (p = 0,0104) y 21,4% (p = 0,0097) bajo tratamiento con dextropropofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente). Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidenció el efecto analgésico superior de tramadol/dextropropofeno en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a tramadol/dextropropofeno sobre dextropropofeno (-11,0) y tramadol (-9,1), con una diferencia estadísticamente significativa de p <0,0001.

En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en 641 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una artroplastia total de cadera, con una edad media de 61,9 años (rango de 29 a 80), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente los componentes individuales a las 8 horas después de la primera dosis de medicación del estudio (SPID8). El tratamiento con tramadol/dextropropofeno resultó en un efecto analgésico significativamente superior que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dextropropofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol), tramadol/dextropropofeno (246,9), dextropropofeno 25 mg (200,8), tramadol 100 mg (204,6). A las primeras 8 horas después de la administración de tramadol/dextropropofeno, los pacientes mostraron una disminución significativa de la intensidad del dolor (PI-VAS media = 26,3) con una diferencia estadísticamente significativa (p <0,0001), respecto a dextropropofeno 25 mg (PI-VAS media = 33,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 33,7). También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo con la pauta posológica en la población ITT, en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa (p <0,0001) entre tramadol/dextropropofeno y dextropropofeno 25 mg (-8,1) y tramadol 100 mg (-6,3), respectivamente.

La medicación de rescate para controlar el dolor fue requerida por 15,5% de los pacientes tratados con tramadol/dextropropofeno, en comparación con un 28,0% (p = 0,0017) y un 25,2% (p = 0,026) de los pacientes tratados con dextropropofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente. Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidenció el efecto analgésico superior de tramadol/dextropropofeno en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a tramadol/dextropropofeno sobre dextropropofeno (-10,4) y tramadol (-8,3), con una diferencia estadísticamente significativa de p <0,0001.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con tramadol/dextropropofeno 75/25mg en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del dolor agudo moderado o grave (ver sección Posología para información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de tramadol y dextropropofeno no tiene efectos en los parámetros farmacocinéticos de tramadol o dextropropofeno en sujetos sanos. En adultos sanos las concentraciones plasmáticas máximas de dextropropofeno y tramadol se alcanzan en aproximadamente 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos) y en 1,6 a 2 horas, respectivamente.

Dextropropofeno

Absorción: después de la administración oral de dextropropofeno en humanos, la C_{max} se alcanza a los 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos). Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo, la C_{max} del dextropropofeno se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}).

Distribución: los valores de la semivida de distribución y de eliminación de dextropropofeno son 0,33 y 1,65 horas, respectivamente. Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99%), el dextropropofeno tiene un valor medio inferior a 0,25 l/kg. En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que el AUC tras la última administración no difiere de la obtenida a dosis única, indicando por lo tanto que no se produce acumulación del medicamento.

Biotransformación y eliminación: tras la administración de dextropropofeno, en orina sólo se obtiene el enantiómero S(+), demostrando que no se produce conversión al enantiómero R(-) en humanos. La principal vía de eliminación para el dextropropofeno es la glucuronconjugación seguida de excreción renal.

Tramadol

Absorción: tras la administración oral, se absorbe más del 90% de tramadol. El valor medio de biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 70%, independientemente de la ingesta concomitante de comida. La diferencia entre el tramadol absorbido y no metabolizado disponible es probablemente debido a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso máximo tras la administración oral es de un 30%. Tramadol tiene una alta afinidad tisular (V_{dss} = 2034-400). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 20%. Después de la administración de una dosis oral 100 mg de tramadol no en forma de cápsulas o comprimidos a voluntarios jóvenes sanos, las concentraciones plasmáticas fueron detectables dentro de aproximadamente 15 a 45 minutos, con un valor medio de C_{max} de 280 a 208 mcg/l y de t_{max} de 1,6 a 2 horas.

Distribución: tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).

Metabolismo o biotransformación: la metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante N-desmetilación y O-desmetilación, así como por la conjugación de los derivados farmacocinéticos. La diferencia entre el tramadol absorbido y no metabolizado disponible es farmacológicamente activa. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es de 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media t_{1/2} (de voluntarios sanos) es de 7,9 h (intervalo 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la misma. La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Eliminación: independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación t_{1/2} es aproximadamente 6h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces. Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. En caso de distorsión renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es de 23,2 a 9 h (tramadol) y 18,5 a 9 h (O-desmetiltramadol), y en un caso extremo se determinaron 11,9 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <5 ml/min) los valores fueron 11a,3,2 h y 16,9,9 h y en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Linealidad/No-linealidad: el perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. Sin embargo, entre concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente. La relación puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100-300 ng/ml.

Datos preclínicos sobre seguridad

Combinación tramadol clorhidrato dextropropofeno

Según los estudios convencionales publicados de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas, los datos preclínicos con la combinación no muestran riesgos especiales para humanos. La combinación de dextropropofeno y tramadol no tuvo efecto significativo sobre el sistema cardiovascular según lo evaluado en los test *in vivo* e *in vitro*. Se observó un efecto sobre el tránsito gastrointestinal menor con la combinación en comparación con tramadol solo. En un estudio de efecto cardíaco en ratas de 13 semanas, se observó un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 6 mg/kg/día para dextropropofeno y 36 mg/kg/día para tramadol (a las dosis más altas probadas), cuando se administran tanto individualmente como en combinación (correspondiendo a exposiciones basadas en AUC a las dosis únicas del NOAEL de 25,10 veces y 1,38 veces de exposición humana a dextropropofeno y tramadol), respectivamente, a una única dosis de 25 mg de dextropropofeno y 75 mg de tramadol.

No se observaron nuevas toxicidades a diferencia de lo anteriormente descrito para dextropropofeno o tramadol.

Dextropropofeno

Los estudios toxicológicos de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad en la reproducción e inmunofarmacología, no mostraron riesgos especiales en humanos. Los estudios de toxicidad cardíaca realizados en ratones y monos dieron un NOAEL de 3 mg/kg/día. A dosis altas, el efecto adverso más observado fue erosiões gastrointestinales y úlceras que se desarrollaron de manera dosis-dependiente.

Tramadol

En exploraciones hematológicas, clínico-químicas y histológicas de la administración oral y parental repetida de tramadol en ratas y perros durante 6 a 26 semanas y la administración oral en ratas durante 2 meses, no se observó evidencia de ningún cambio relacionado con las sustancias. Sólo se produjeron manifestaciones del sistema nervioso central tras dosis altas considerablemente por encima del rango terapéutico; inquietud, salivación, convulsiones y reducción de ganancia de peso. Ratas y perros toleraron dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg del peso corporal, respectivamente. Los perros toleraron dosis rectales de 20 mg/kg del peso corporal sin ninguna reacción.

En ratas, dosis de tramadol de más de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en las presas y aumento a la mortalidad neonatal. El retraso en el desarrollo postnatal en las crías se manifestó en forma de trastornos de oñestación y el retraso en la abertura vaginal y los ojos. La fertilidad masculina no se vio afectada. Después de dosis más altas (a más de 50 mg/kg/día) las hembras mostraron una tasa de embarazo reducida. En conejos hubo efectos tóxicos en las presas de más de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en la descendencia. En algunos sistemas de estudio *in vitro* no hubo evidencia de efectos mutagénicos. Los estudios *in vivo* no mostraron tales efectos. De acuerdo con los conocimientos adquiridos hasta el momento, tramadol puede ser clasificado como no mutagénico.

Se han realizado estudios en ratas y ratones sobre el potencial tumorigénico de tramadol clorhidrato. El estudio en ratas no mostró evidencia de aumento en la incidencia de tumores relacionados con las sustancias. En el estudio en ratones se produjo un aumento de la incidencia de adenomas de células hepáticas en animales machos (un estudio dosis-dependiente, aumento no significativo de más de 15 mg/kg) y un aumento en los tumores pulmonares en las hembras de todos los grupos de dosis (significativas, pero no dosis-dependientes).

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto (correspondiendo a 75 mg de tramadol clorhidrato y 25 mg de dextropropofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas.

La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos al día (que corresponde a 225 mg de tramadol clorhidrato y 75 mg de dextropropofeno). El CALMADOR DEX está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al período sintomático y en cualquier caso no a más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos con película (correspondiendo a 150 mg de tramadol clorhidrato y 50 mg de dextropropofeno). Se recomienda incrementar hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos al día, tal y como se lo recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que el CALMADOR DEX debe usarse con precaución en estos pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos de CALMADOR DEX) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar CALMADOR DEX en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos de CALMADOR DEX (aclaramiento de creatinina 60-89 ml/min) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

No se debe utilizar CALMADOR DEX en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min) (ver sección Contraindicaciones).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tramadol/Dextetoprofeno en niños y

adolescentes. No se dispone de datos. Por ese motivo, **no se debe utilizar CALMADOR DEX en niños y adolescentes.**

Modo de administración

Vía oral.

CALMADOR DEX se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (ej., un vaso de agua). La administración concomitante con comida retrasa la velocidad de absorción del medicamento (ver sección Propiedades farmacocinéticas), por lo que para un efecto más rápido los comprimidos deben tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas.

CONTRAINDICACIONES

CALMADOR DEX está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dextropropofeno y tramadol como principios activos independientes.

No se debe administrar dextropropofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dextropropofeno, a cualquier otro AINEs o a alguno de los excipientes de la fórmula;
- pacientes en los cuales sustancia con acción similar (ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINEs) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, úlcera o edema angioneurótico;
- pacientes con hemorrias o fototoxicas concoidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos;
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal;
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs;
- pacientes con dispepsia crónica;
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos;
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa;
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave;
- pacientes con distorsión renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min);
- pacientes con distorsión hepática grave (puntuación de Child-Pugh C);
- pacists con diabetes hemorrágica y otros trastornos de la coagulación;
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula;
- intoxicación aguda por alcohol, hipotónos, analgésicos, opioides o medicamentos psicotrópicos;
- pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o los que han tomado en los últimos 14 días (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción);
- pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo);
- depresión respiratoria grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dextropropofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dextropropofeno

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de dextropropofeno con otros AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas (ver sección Posología, riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).

Seguridad gastrointestinal

Se debe evitar las hemorrias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINEs en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dextropropofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINEs elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación (ver sección Contraindicaciones) y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINEs, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dextropropofeno trametamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINEs se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad (ver sección Reacciones adversas).

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINEs puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciben diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINEs puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables en el sistema reñal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome reñalítico e insuficiencia renal aguda.

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINEs, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocido como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alfa amino transferasa (ALAT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT). En un caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema. Se debe tener precaución en pacientes con hipertensión, diabetes mellitus, fumadores, etc.

Todos los AINEs no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dextropropofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes que presentan hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberán recibir tratamiento con dextropropofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no son de esperar interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático); la administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción;

en un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio;

otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

Como todos los AINEs puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables en el sistema reñal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome reñalítico e insuficiencia renal aguda.

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINEs, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección Reacciones adversas). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de este medicamento tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección Posología y dosificación). Estos pacientes deberán iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predisuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática (ver sección Posología).

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Dextropropofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrapulmonar y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra este medicamento para aliviar el dolor relacionado con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dextropropofeno en caso de varicela.

Otra información

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (ej. porfiria aguda intermitente);
- deshidratación;
- diabetes mellitus o hiperglucemia;
- hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores, etc.

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (ej., shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dextropropofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia		
		Tramadol/ Dexketoprofeno	Dexketoprofeno	Tramadol
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	
	Úlcera péptica con hemorragia		Rara	
	Úlcera péptica con perforación		Rara	
	Úlcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	Vómitos	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	
	Aumento de enzima hepática, incluyendo función alterada del riñón y un aumento de la Gamma-glutamyltransferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)		Muy rara	
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar		Rara	
	Debilidad			Rara
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara
	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
Retención urinaria			Rara	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		
	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC -por ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido de la realidad, paranoia)			Rara/Muy rara
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara	Rara
	Aumento de la fosfatasa alanina en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente		

Dexketoprofeno-tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo (2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente).

Dexketoprofeno

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis.

En asociación con otros AINEs se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco. Como con todos los AINEs, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollasas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (ej. infarto de miocardio o ictus) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tramadol

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central (ver sección Interacciones). Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido de la realidad, paranoia).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página www.finadiet.com.ar y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT: <https://primaryreporting.who-umc.org/ar>

o llamar a **A.N.M.A.T. responde 0800-333-1234**.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos publicados. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Síntomas

Dexketoprofeno: no se conoce la sintomatología después de una sobredosis de dexketoprofeno. Se han producido alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicas (somnia, vértigo, desorientación y dolor de cabeza) con medicamentos que contienen dexketoprofeno.

Tramadol: en caso de sobredosis de tramadol, en principio, aparecen los mismos síntomas que con otros analgésicos que actúan a nivel central (opiáceos). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación de la conciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Dexketoprofeno: en caso de sobredosis o ingestión accidental, debe iniciarse inmediatamente un tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activo en la primera hora posterior a la ingesta. El dexketoprofeno puede eliminarse mediante diálisis.

Tramadol: mantener despejadas las vías respiratorias (y evitar la aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentación animal, naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones. En estos casos debe administrarse diazepam por vía intravenosa. En caso de intoxicación oral, se recomienda realizar una descontaminación gastrointestinal con carbón activo dentro de las dos horas posteriores a la ingesta de tramadol. Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas, Tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel. (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Tel. (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envase con 20 comprimidos recubiertos ranurados.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a 25°C, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 60.029

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v01/nov23, autorizado por DI-2023-10928-APN-ANMAT#MS (11dic2023).