

Nº Ref.:MT835499/16

GZR/RBSA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 5312/17

Santiago, 21 de marzo de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Leonardo Lucchini Servetto, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Grünenthal Chilena Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT835499, de fecha de 30 de noviembre de 2016, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Registro Sanitario Nº F-11848/17;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 30 de noviembre de 2016, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-11848/17 del producto farmacéutico ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2016113099507131, emitido por Tesorería General de la República con fecha 30 de noviembre de 2016; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, registro sanitario Nº F-11848/17, concedido a Grünenthal Chilena Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS ANÓTESE Y COMUNÍQUESE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

Zaldiar 37.5 mg/325 mg, comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zaldiar 37.5 mg/325 mg, comprimidos recubiertos

Un comprimido recubierto contiene 37.5 mg de tramadol clorhidrato y 325 mg de paracetamol.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Zaldiar 37.5 mg/325 mg, comprimidos recubiertos

Comprimido recubierto color amarillo pálido.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PARTICULARES**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Zaldiar está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a severo, agudo y crónico.

El uso de Zaldiar debe restringirse a pacientes cuyo dolor moderado a severo se considere que requiera una combinación de tramadol clorhidrato y paracetamol (véase también la Sección 5.1).

4.2 Posología y método de administración**Posología**

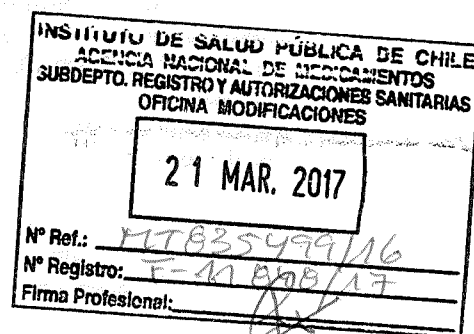
El uso de Zaldiar debe restringirse a pacientes cuyo dolor moderado a severo se considere que requiera una combinación de tramadol clorhidrato y paracetamol.

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. Deberá seleccionarse generalmente la dosis efectiva más baja para analgesia. No debe excederse la dosis total de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol clorhidrato y 2600 mg de paracetamol) por día. El intervalo de dosificación no debe ser menor a seis horas.

Adultos y Adolescentes (16 años y mayores)

Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos de Zaldiar (equivalente a 75 mg de tramadol clorhidrato y 650 mg de paracetamol). Se pueden tomar dosis adicionales, tantas como sea necesario, sin que se exceda la cantidad de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol clorhidrato y 2600 mg de paracetamol) por día. El intervalo de dosificación no debe ser menor a seis horas.

Bajo ninguna circunstancia deberá administrarse Zaldiar por más tiempo de lo estrictamente necesario (véase también la sección 4.4). Si se requiere el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con Zaldiar como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces deberá llevarse a cabo un monitoreo regular y cuidadoso (con pausas en el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN**
AL PROFESIONAL

REF.:MT835499/16

REG. ISP N° F-11848/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

tratamiento, cuando sea posible), para evaluar si es necesaria o no la continuación del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido el uso efectivo y seguro de Zaldiar en niños menores de 16 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes de edad avanzada

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin insuficiencia renal o hepática clínicamente manifiesta. 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.

Insuficiencia renal/diálisis

Debido a la presencia de paracetamol Zaldiar no debe administrarse en paciente con insuficiencia renal severa, (clearance de creatinina <10 mL/min), y la eliminación del tramadol puede ser más tardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos del paciente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática la eliminación del tramadol está retardada. En estos pacientes, la prolongación de los intervalos de dosificación debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo con los requerimientos del paciente (véase la sección 4.4). Debido a la presencia de paracetamol Zaldiar no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase sección 4.3).

Método de administración

Uso vía oral.

Los comprimidos deberán deglutirse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deberán estar rotos o masticados.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas, al amarillo hidrosol o a cualquiera de los excipientes que se mencionan en la sección 6.1.
- Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o medicamentos psicotrópicos.
- Zaldiar no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa o dentro del periodo de dos semanas después de su suspensión (véase sección 4.5.),
- insuficiencia hepática severa
- epilepsia no controlada con tratamiento (véase sección 4.4).

4.4 Precauciones y advertencias especiales respecto a su uso

Advertencias

- En adultos y adolescentes de 12 años y mayores no se debe exceder la dosis máxima de 8 comprimidos de Zaldiar. Para evitar la sobredosis involuntaria, se deberá recomendar a los pacientes que no excedan la dosis recomendada y que no usen concurrentemente ningún otro producto que contenga paracetamol (incluyendo los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

medicamentos que no requieren receta médica) o tramadol clorhidrato sin la supervisión de un médico.

- No se recomienda el uso de Zaldiar en casos de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- En pacientes con deficiencia hepática severa no se deberá usar Zaldiar (véase Sección 4.3). Los riesgos de la sobredosis con paracetamol son mayores en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En casos moderados, se deberá considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.
- En casos de insuficiencia respiratoria severa no se recomienda el uso de Zaldiar.
- Tramadol clorhidrato no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista de opioide, el tramadol clorhidrato no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.
- Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con tramadol clorhidrato susceptibles a ataques o que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, especialmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestesia local. Los pacientes epilépticos que son controlados con un tratamiento o los pacientes susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Zaldiar sólo si hay razones de peso. Se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol clorhidrato en los niveles recomendados de dosis. El riesgo puede incrementarse cuando las dosis de tramadol clorhidrato exceden al límite superior de la dosis recomendada.
- Paracetamol puede causar efectos dermatológicos graves potencialmente fatales, aunque poco frecuentes, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y Exantema Pustuloso Agudo Generalizado. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes como reconocer y reaccionar a tiempo en caso de manifestar reacciones cutáneas graves, e instrúyales acerca de que deben discontinuar el Paracetamol a la primera aparición de erupción a la piel u otro signo de hipersensibilidad.
- Paracetamol, en sobredosis, puede causar efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales. Cuando prescriba Paracetamol, indique a sus pacientes que es importante mantener este medicamento lejos del alcance de los niños, y que debe acudir por ayuda médica inmediatamente si accidental o intencionadamente se ingiere una cantidad significativamente superior la prescrita (150 mg/kg en niños menores de 12 años o 7,5 gramos totales en adultos y niños mayores de 12 años).
- Informe a sus pacientes que Paracetamol puede presentarse como un ingrediente único o en asociación, para tratar síntomas de resfriós, tos, alergias, entre otros, bajo diferentes denominaciones comerciales.

Precauciones para su uso

Zaldiar debe utilizarse con precaución en pacientes dependientes de opioides, o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos de los conductos biliares, en estado de shock, en un estado alterado de conciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten el centro respiratorio o la función respiratoria, o con una elevada presión intracraneal.

La sobredosis de paracetamol puede ocasionar toxicidad hepática en algunos pacientes.

En dosis terapéuticas, el tramadol clorhidrato tiene el potencial de ocasionar síntomas de síndrome de abstinencia del fármaco, similares a los ocurridos con la abstinencia de opioides. En raras ocasiones, se han reportado casos de dependencia y abuso (véase la sección 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.:MT835499/16

REG. ISP N° F-11848/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En un estudio, se reportó que el uso de tramadol clorhidrato durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso mejoraba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que esté disponible más información, se debe evitar el uso de tramadol clorhidrato en niveles bajos de anestesia.

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

4.5 Interacciones con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

El uso concomitante está contraindicado con:

- Inhibidores no selectivos de la MAO

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma.

- Inhibidores selectivos de la MAO-A

Extrapolación de los inhibidores no selectivos de la MAO

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma.

- Inhibidores selectivos de la MAO-B

Síntomas de excitación central que evocan el síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado confusional, incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe haber un periodo de dos semanas antes de iniciar el tratamiento con tramadol clorhidrato.

No se recomienda el uso concomitante con:

- Alcohol

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

El efecto en el estado de alerta puede hacer riesgoso conducir vehículos y el uso de máquinas peligrosas.

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de productos medicinales que contengan alcohol.

- Carbamazepina y otros inductores enzimáticos

Riesgo de reducción en la eficacia y menor duración debido a la disminución en las concentraciones plasmáticas de tramadol.

Uso concomitante que debe tomarse en consideración:

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs), 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 alguno de los signos siguientes:

- Clonus espontáneos
- Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular o clonus inducible.

El retiro de los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- Otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos sustitutivos), benzodiazepinas y barbitúricos.
Incremento en el riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal en casos de sobredosis.
- Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, medicamentos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno. Estas sustancias activas pueden ocasionar un aumento en la depresión central. El efecto en el estado de alerta puede hacer riesgoso conducir vehículos y el uso de máquinas peligrosas.
- Como sea médicamente apropiado, se deberán realizar evaluaciones periódicas del tiempo de protrombina cuando se administren concurrentemente Zaldiar y compuestos del tipo warfarina debido a que ha habido reportes de aumento en el INR.
- Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como por ejemplo el ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. No se ha estudiado la importancia clínica de dicha interacción.
- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs), los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros productos medicinales que reducen el umbral convulsivo (como el bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones.
- En un limitado número de estudios la aplicación pre y postoperatoria del antagonista 5-HT3 antiemético ondansetrón incrementó el requerimiento de tramadol clorhidrato en pacientes con dolor postoperatorio.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a que Zaldiar es una combinación fija de ingredientes activos incluyendo tramadol clorhidrato, no se debe usar durante el embarazo.

Datos respecto al paracetamol:

Estudios epidemiológicos en el embarazo en seres humanos no han mostrado efectos adversos debido al paracetamol empleado en las dosificaciones recomendadas.

Datos respecto al tramadol clorhidrato:

El tramadol clorhidrato no debe utilizarse durante el embarazo debido a que no existe evidencia adecuada disponible para evaluar la seguridad de tramadol clorhidrato en mujeres embarazadas. Tramadol clorhidrato 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 a largo plazo durante el embarazo puede conducir a síntomas de abstinencia en el recién nacido después del parto, como consecuencia de la habituación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.:MT835499/16

REG. ISP N° F-11848/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lactancia

Debido a que Zaldiar es una combinación fija de ingredientes activos incluyendo tramadol clorhidrato, no se debe usar durante la lactancia.

Datos respecto al paracetamol:

El paracetamol es excretado en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. Los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia por parte de mujeres que utilicen productos farmacéuticos de un único ingrediente que contengan sólo paracetamol.

Datos respecto al tramadol clorhidrato:

El tramadol clorhidrato 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. Tramadol clorhidrato no debe ingerirse durante la lactancia.

Aproximadamente el 0.1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediato post-parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400 mg, corresponde a una cantidad promedio de tramadol ingerido por lactantes del 3% del peso materno de la dosis ajustada. Por esta razón el tramadol no debe usarse durante la lactancia o, alternativamente, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con tramadol. La discontinuación de la lactancia generalmente no es necesaria después de una sola dosis de tramadol.

Fertilidad

La vigilancia post comercialización no sugiere un efecto del tramadol en la fertilidad. Estudios realizados en animales no mostraron un efecto de tramadol en la fertilidad. No se han realizado estudios sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol.

4.7 Efectos en la capacidad para manejar y usar máquinas

Tramadol clorhidrato puede ocasionar somnolencia o mareos, que pueden ser acentuados por alcohol u otros depresores del SNC. Si se ve afectado, el paciente no debe manejar ni operar ningún tipo de maquinaria.

4.8 Efectos no deseados

Los efectos no deseados reportados más comúnmente durante los ensayos clínicos llevados a cabo con la combinación paracetamol/tramadol clorhidrato fueron náusea, mareos y somnolencia, observados en más de 10% de los pacientes.

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados en orden decreciente de gravedad.

Trastornos psiquiátricos:

- Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): estado confusional, cambios de humor, ansiedad, nerviosismo, ánimo eufórico, trastornos del sueño
- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia
- Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): delirio, farmacodependencia.

Vigilancia posterior a la comercialización:

- Muy raro ($< 1/10000$): abuso

Trastornos del sistema nervioso central:

- Muy comunes ($\geq 1/10$): somnolencia, mareos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cefalea, temblores
- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): contracciones musculares involuntarias, parestesia
- Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): convulsiones, ataxia, trastornos del habla, síncope.

Trastornos de la visión:

- Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): visión borrosa, miosis, midriasis

Trastornos del oído y del laberinto:

- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): tinnitus

Trastornos cardíacos:

- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): arritmia, taquicardia, palpitaciones.

Trastornos vasculares:

- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): hipertensión, bochorno

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): disnea

Trastornos gastrointestinales:

- Muy comunes ($\geq 1/10$): náusea
- Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): vómito, estreñimiento, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias
- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): disfagia, melaena.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): hiperhidrosis, prurito
- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): reacciones dérmicas (ej. salpullido, urticaria).

Trastornos del sistema renal y urinario:

- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): trastornos de la micción (disuria y retención urinaria), albuminuria

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): escalofríos, dolor torácico

Investigaciones:

- No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): incremento en las transaminasas

Aunque no se observaron durante los ensayos clínicos, no se puede excluir la ocurrencia de los siguientes efectos no deseados que se sabe que están relacionados con la administración del tramadol clorhidrato o paracetamol:

Tramadol clorhidrato:

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso.
- La vigilancia posterior a la comercialización del tramadol clorhidrato ha revelado alteraciones poco comunes de efecto tipo warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (ej. disnea, broncoespasmos, jadeos, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): cambios en el apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.:MT835499/16

REG. ISP N° F-11848/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Se pueden presentar efectos secundarios psíquicos después de la administración de tramadol clorhidrato que varían individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios en el estado de ánimo, (generalmente ánimo eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (e.g. trastornos en la toma de decisiones, percepción).
- Se ha reportado empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal.
- Pueden presentarse síntomas de síndrome de abstinencia a fármaco, similares a los que ocurren durante el retiro de opioides como los siguientes: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se han observado muy raramente si se discontinúa abruptamente el tramadol clorhidrato incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.

Paracetamol:

- Los efectos adversos del paracetamol son raros pero puede presentarse hipersensibilidad incluyendo salpullido. Ha habido reportes de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero no necesariamente estuvieron relacionados causalmente con el paracetamol.
- Ha habido varios reportes que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios, el tiempo de protrombina no cambió.

4.9 Sobredosis

Zaldiar es una combinación fija de ingredientes activos. En caso de sobredosis, los síntomas pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad de tramadol clorhidrato o paracetamol o de estos dos ingredientes activos.

Síntomas de sobredosis con tramadol clorhidrato:

En principio, en caso de intoxicación con tramadol clorhidrato, 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 y depresión respiratoria hasta el paro respiratorio.

Síntomas de sobredosis con paracetamol:

Un caso de sobredosis es de particular preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol durante las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede volverse observable 12 a 48 horas después de la ingesta. Pueden ocurrir anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En casos de envenenamiento severo, la insuficiencia hepática puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda incluso en ausencia de daño hepático severo. Se han reportado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Es posible el daño hepático en adultos que han tomado 7.5-10 g o más de paracetamol. Se considera que cantidades excesivas de un metabolito tóxico (al que generalmente se le elimina su toxicidad mediante glutatión cuando se ingieren dosis normales de paracetamol), se unen de forma irreversible al tejido hepático.

Tratamiento de emergencia:

- Transferir inmediatamente a una unidad especializada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo más rápido posible después de una sobredosis con el objetivo de medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y también para realizar pruebas hepáticas.
- Realizar pruebas hepáticas al inicio (de la sobredosis) y repetir cada 24 horas. Generalmente se observa un aumento en las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT), que se normaliza después de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago del paciente provocándole el vómito (cuando éste se encuentre consciente) por medio de irrigación o lavado gástrico.
- Se deben instituir medidas de apoyo como mantener la permeabilidad de las vías aéreas y mantener la función cardiovascular; se deberá usar naloxona para la reversión de la depresión respiratoria; las convulsiones se pueden controlar con diazepam.
- El tramadol clorhidrato se elimina del suero de forma mínima por medio de hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de intoxicación aguda con Zaldiar solamente con hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado realizarlo para la desintoxicación.

Es esencial el tratamiento inmediato en el manejo de sobredosis con paracetamol.

A pesar de la ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deberán ser referidos urgentemente a un hospital para su atención médica inmediata y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido cerca de 7.5 g o más de paracetamol en las 4 horas previas o cualquier niño que haya ingerido ≥ 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas previas deben ser sometidos a un lavado gástrico. Se deberán determinar las concentraciones en sangre de paracetamol 4 horas después de la sobredosis para poder evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (vía el nomograma de sobredosis con paracetamol). Tal vez sea necesaria la administración de metionina vía oral o N-acetilcisteína (NAC) vía intravenosa que podrían tener un efecto benéfico hasta por lo menos 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC vía intravenosa es de mayor beneficio cuando se inicia dentro de las primeras 8 horas después de la sobredosis. Sin embargo, deberá administrarse NAC aun si el tiempo de presentación es mayor a 8 horas después de la sobredosis y continuar con una terapia completa. El tratamiento con NAC deberá iniciarse inmediatamente cuando se sospeche de una fuerte sobredosis. Debe haber disponibles medidas de apoyo.

Independientemente de la cantidad reportada de paracetamol ingerido, el antídoto para el paracetamol, NAC, debe administrarse vía oral o intravenosa, tan pronto como sea posible. Si se puede, dentro de las primeras 8 horas después de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros opioides; tramadol, combinaciones
Código ATC: N02A X 52

Analgésicos

Tramadol es un analgésico opioide que actúa en el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ con una mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina. Tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene efecto depresor respiratorio. De forma similar, no

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.:MT835499/16

REG. ISP N° F-11848/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

se modifica la motilidad gastrointestinal. Los efectos cardiovasculares son generalmente leves. Se considera que la potencia del tramadol es de un décimo a un sexto la de la morfina.

Se desconoce el mecanismo preciso de las propiedades analgésicas del paracetamol y es posible que involucre efectos centrales y periféricos.

Zaldiar se posiciona como un analgésico de peldaño II en la escalera del tratamiento del dolor de la OMS y se debe utilizar como corresponde por parte del médico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tramadol clorhidrato es administrado en forma racémica y las formas [-] y [+] del tramadol y su metabolito M1 se detectan en la sangre. Aunque el tramadol se absorbe rápidamente después de su administración, su absorción es más lenta (y su vida media mayor) que la del paracetamol.

Después de una única administración vía oral de Un comprimido de tramadol clorhidrato/paracetamol (37.5 mg/325 mg), las concentraciones plasmáticas peak de 64.3/55.5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4.2 µg/ml (paracetamol) se alcanzan después de 1.8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0.9 h (paracetamol) respectivamente. Las vidas medias de eliminación promedio $t_{1/2}$ son 5.1/4.7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 2.5 h (paracetamol).

Durante estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos no se observó ningún cambio clínico significativo en los parámetros cinéticos de cada ingrediente activo después de la administración única y repetida vía oral de Zaldiar, en comparación con los parámetros de los ingredientes activos empleados solos.

Absorción

El tramadol racémico se absorbe rápida y casi completamente después de su administración vía oral. La biodisponibilidad media absoluta de una dosis única de 100 mg es aproximadamente 75%. Después de la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta y alcanza alrededor del 90%.

Después de la administración de Zaldiar la absorción vía oral de paracetamol es rápida y casi completa y ocurre principalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas peak de paracetamol se alcanzan en una hora y no son modificadas por la administración concomitante de tramadol clorhidrato.

La administración vía oral de Zaldiar con alimento no tiene un efecto significativo en la concentración plasmática peak o en el grado de absorción ya sea de tramadol o de paracetamol de manera que Zaldiar puede tomarse independientemente de las horas de comida.

Distribución

Tramadol tiene una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.

Paracetamol parece que se distribuye ampliamente a lo largo de la mayoría de los tejidos del cuerpo excepto el graso. Su volumen de distribución aparente es aproximadamente 0.9 l/kg. Una relativa pequeña porción (~20%) de paracetamol se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Tramadol es ampliamente metabolizado después de su administración vía oral. Cerca del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

30% de la dosis es excretado en la orina como medicamento no modificado, mientras que el 60% de la dosis es excretado como metabolitos.

Tramadol es metabolizado a través de la O-desmetilación (catalizado por la enzima CYP2D6) al metabolito M1, y mediante la N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. Posteriormente M1 es metabolizado a través de N-desmetilación y mediante conjugación con ácido glucurónico. La vida media de eliminación en plasma de M1 es 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el fármaco original. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces menores que las de tramadol y es poco probable que la contribución al efecto clínico cambie con la dosificación múltiple.

Paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado a través de dos rutas hepáticas principales: glucuronidación y sulfación. La segunda es una ruta que puede saturarse rápidamente con dosis mayores a las dosis terapéuticas. Una pequeña fracción (menos del 4%) es metabolizada por el citocromo P 450 en un intermedio activo (el N-acetil benzoquinoneimina) al que bajo condiciones normales de uso, se le elimina su toxicidad mediante glutatión reducido y se excreta en la orina después de la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, durante una fuerte sobredosis, se eleva la cantidad de este metabolito.

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por los riñones. La vida media de paracetamol es aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es más breve en los niños y ligeramente mayor en los recién nacidos y en pacientes cirróticos. Paracetamol es eliminado principalmente por la formación dependiente de la dosis de derivados glucuro y sulfo conjugados. Menos del 9% de paracetamol es excretado sin modificar en la orina. En insuficiencia renal, la vida media de ambos compuestos se prolonga.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

No se ha realizado ningún estudio preclínico con la combinación fija (tramadol clorhidrato y paracetamol) para evaluar sus efectos carcinogénicos o mutagénicos o sus efectos en la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en la progenie de ratas tratadas por vía oral con la combinación clorhidrato de tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol clorhidrato/paracetamol ha mostrado ser embriotóxica y fetotóxica en ratas a una dosis tóxica para la madre (50/434 mg/kg tramadol clorhidrato/paracetamol), por ej. 8.3 veces la dosis máxima terapéutica en humanos. No se ha observado ningún efecto teratogénico en esta dosis. La toxicidad embrionaria y fetal resulta en una disminución en el peso del feto y en un incremento en las costillas supernumerarias. Dosis menores que ocasionan efectos tóxicos menos severos a la madre (10/87 y 25/217 mg/kg de tramadol clorhidrato/paracetamol) no resultaron en efectos tóxicos en el embrión o en el feto.

Los resultados de pruebas estándar de mutagenicidad no revelaron un riesgo potencial genotóxico para el tramadol clorhidrato en humanos.

Los resultados de pruebas de carcinogenicidad no sugieren un riesgo potencial del tramadol clorhidrato para los humanos.

Estudios de tramadol clorhidrato en animales revelaron, a dosis muy elevadas, efectos en el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.:MT835499/16

REG. ISP N° F-11848/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ZALDIAR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

desarrollo de órganos, osificación y mortalidad neonatal, asociado con toxicidad en la madre. El rendimiento reproductivo de la fertilidad y el desarrollo de las crías no se vieron afectados. Tramadol atraviesa la placenta. La fertilidad en el macho y la hembra no se vio afectada.

Investigaciones más extensas no mostraron evidencia de algún riesgo genotóxico relevante de paracetamol en dosis terapéuticas (por ej. no tóxicas).

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron ninguna evidencia de efectos tumorigénicos relevantes en dosificaciones no hepatotóxicas de paracetamol.

Estudios con animales y una amplia experiencia con humanos a la fecha no arrojan ninguna evidencia de toxicidad reproductiva.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS PARTICULARES

6.1 Lista de excipientes

~~Celulosa, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, polisorbato 80, cera carnauba.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida útil

3 años

6.4 Precauciones especiales para su almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del frasco

Zaldiar es envasado en blister PVC/aluminio. Estuche de cartulina conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

6.6 Precauciones especiales para su desecho

Cualquier producto que no se utilice o material de basura deberá ser desechado de acuerdo con los requerimientos legales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL