

FICHA TÉCNICA

ZALDIAR Comprimidos recubiertos



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 37,5 mg de tramadol hidrocloreuro y 325 mg de paracetamol.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película. Comprimido recubierto con película amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ZALDIAR comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

La utilización de ZALDIAR deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol (ver también Sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores).

La utilización de ZALDIAR deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol. La dosis deberá ser ajustada individualmente de acuerdo a la intensidad del dolor y a la respuesta del paciente.

Se recomienda una dosis inicial de ZALDIAR de dos comprimidos. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol) al día.

El intervalo entre dosis no deberá ser menor de 6 horas. ZALDIAR no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Si se precisara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo con ZALDIAR como resultado de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar si es necesario la continuación del tratamiento.

Niños

La seguridad y la eficacia del uso de ZALDIAR no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Pacientes ancianos

La dosificación habitual puede ser utilizada aunque se debería tener en cuenta que en voluntarios de más de 75 años, la semivida de eliminación de tramadol aumentó un 17% tras la administración oral. En pacientes mayores de 75 años de edad, se recomienda que el intervalo mínimo entre dosis no debe ser inferior a 6 horas, debido a la presencia de tramadol.

Insuficiencia renal

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de ZALDIAR en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).

En casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación a 12 horas. Debido a que el tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, generalmente no es necesaria la administración postdiálisis con objeto de mantener la analgesia.

Insuficiencia hepática

No se debe utilizar ZALDIAR en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Sección 4.3). En los casos moderados, se considerará cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis (ver Sección 4.4).

Método de administración

Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse ni masticarse.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a tramadol, paracetamol o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- ZALDIAR no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa o que los han recibido en el transcurso de las dos últimas semanas (ver Sección 4.5)
- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada con tratamiento (ver Sección 4.4 Advertencias especiales).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En adultos y adolescentes, de 12 años y mayores. No se debe exceder la dosis máxima de ZALDIAR de 8 comprimidos. Con objeto de evitar sobredosis accidentales, se deberá avisar a los pacientes, no exceder la dosis recomendada y no utilizar al mismo tiempo cualquier otro medicamento conteniendo paracetamol (incluyendo las Especialidades Farmacéuticas Publicitarias) o tramadol hidrocloreto, sin la recomendación de un médico.

- No se recomienda ZALDIAR en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/ min).

- No se debe utilizar ZALDIAR en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Sección 4.3). Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos moderados.

- No se recomienda ZALDIAR en insuficiencia respiratoria grave. - Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.

- Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con ZALDIAR cuando sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes que recibían tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol exceden los límites superiores recomendados.

- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Precauciones especiales de empleo

ZALDIAR se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

La sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes. Tramadol puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la

retirada de los opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. En un estudio, se informó que la utilización del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nítrico aumentaba el recuerdo intra-operatorio.

Hasta que no se disponga de más información, se deberá evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores de la MAO no selectivos.

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

- Inhibidores de la MAO A selectivos.

Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos. Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

- Inhibidores de la MAO B selectivos.

Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de MAO, debe retrasarse 2 semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:

- Alcohol.

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- Carbamacepina y otros inductores enzimáticos.

Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

- Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina).

Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

Precauciones que hay que tener en cuenta en caso de uso concomitante:

- En casos aislados se ha notificado el síndrome serotoninérgico relacionado temporalmente, con el uso terapéutico de tramadol en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de

serotonina (ISRSs) y triptanes. Los signos del síndrome serotoninérgico por ejemplo pueden ser: confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonus y diarrea.

- Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos.

Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en caso de sobredosis.

- Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados de opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno.

Estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

- Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de Zaldiar y warfarina. Se recomienda, en estos casos, realizar controles periódicos del tiempo de protombina.

- Otros fármacos inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina.

Pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo de los metabolitos O-demetilados activos. La importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada.

- Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como bupropion, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos.

El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y reducida por colestiramina.

- En un número limitado de estudios la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que ZALDIAR es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

Datos relativos a paracetamol.

Los resultados de los estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas no han

demostrado que paracetamol tenga efectos perjudiciales a dosis recomendadas.

Datos relativos a tramadol.

Tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

Lactancia

ZALDIAR no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

Datos relativos a paracetamol.

Paracetamol es excretado en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. En los datos disponibles publicados, la lactancia no está contraindicada en mujeres que toman medicamentos que contienen paracetamol como único principio activo.

Datos relativos a tramadol.

Se han encontrado tramadol y sus metabolitos en pequeñas cantidades en la leche materna. Un lactante puede ingerir aproximadamente 0,1% de la dosis dada a la madre. Tramadol no debe ser ingerido durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Tramadol puede causar somnolencia o mareo, lo que puede verse aumentado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC). Si se produce, el paciente no debe conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol son náuseas, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Trastornos del sistema cardiovascular:.

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico.

- Muy frecuente ($\geq 1/10$): mareo, somnolencia. • Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): cefalea,

temblores.

- Poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): contracciones musculares involuntarias, parestesia, tinnitus.
- Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): ataxia, convulsiones.

Trastornos psiquiátricos.

- Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia.
- Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): dependencia farmacológica.

Vigilancia post-comercialización.

Muy raro ($< 1/10.000$): abuso.

Trastornos visuales.

- Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): visión borrosa.

Trastornos del sistema respiratorio.

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): disnea.

Trastornos gastrointestinales.

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$): náuseas.
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): disfagia, melena.

Trastornos del sistema hepático y biliar.

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): aumento de las transaminasas hepáticas.

Trastornos de la piel y anejos.

- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): sudoración, prurito.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): reacciones cutáneas (ej., rash, urticaria).

Trastornos del sistema urinario.

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales.

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): escalofríos, sofocos, dolor torácico.

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacionados con la administración de tramadol o paracetamol:

Tramadol.

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol).
- Los estudios post-comercialización de tramadol han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): cambios del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.
- Pueden producirse efectos secundarios psíquicos tras la administración de tramadol que pueden variar individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios de humor (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (alteraciones en la percepción y el comportamiento decisorio).
- Se ha notificado un empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal.
- Pueden producirse: síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Paracetamol.

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol.
- Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.

4.9 Sobredosis.

ZALDIAR es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, se pueden observar los signos y síntomas de toxicidad de tramadol, de paracetamol o de

ambos.

Síntomas de sobredosis debidos a tramadol.

En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria.

Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol.

La sobredosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal.

El daño hepático puede comenzar a ser evidente entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. Pueden producirse anormalidades en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse incluso fallo renal agudo con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardíacas y pancreatitis. Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (detoxificado correctamente cuando se toman dosis normales de paracetamol, pero no así cuando se ingieren cantidades elevadas), se une de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

Tratamiento de emergencia.

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible, para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se deberá utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam.
- Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con ZALDIAR.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido ≥ 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deberán ser sometidos a un lavado gástrico.

Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol).

Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales. El antídoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

5. DATOS FARMACÉUTICOS.

5.1. Lista de excipientes.

Núcleo del comprimido: Celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio (Tipo A), almidón de maíz, estearato de magnesio.

Recubrimiento: OPADRY amarillo YS-1-6382 G (hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 400, óxido de hierro amarillo (E172), polisorbato 80), cera de carnauba.

5.2 Incompatibilidades.

No procede.

5.3. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

No se requieren instrucciones especiales.

6.TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

Grünenthal Pharma, S.A -Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid.

7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.

Junio 2007.

PRESENTACIÓN Y PRECIO.

Envase con 20 comprimidos (PVP y PVP IVA): PVP 5,93 euros; PVPIVA 6,17 euros.

RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.

Con receta médica ordinaria. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.