

Cloq®

Tramadol clorhidrato 50 mg

Comprimidos recubiertos - Gotas Orales

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina

Cloq® Plus

Tramadol clorhidrato 37,5 mg + Paracetamol 325 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada - Industria Argentina

COMPOSICIÓN.

Cada comprimido recubierto de **CLOQ®** contiene: Tramadol clorhidrato 50 mg; excipientes: Almidón de maíz, Crospovidona, Celulosa Microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de Silicio coloidal, Lauril Sulfato de Sodio, Lactosa Monohidrato, Estearato de Magnesio, Alcohol Polivinílico, Talco, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Laca amarillo ocaso, c.s.

Cada 100 ml de **CLOQ® Gotas** contiene: Tramadol clorhidrato 5 g, Excipientes: Sorbato de Potasio, Glicerina, Propilenglicol, Azúcar, Ciclamato de Sodio, Sacarina Sódica, Debitter, Esencia de Crema, agua purificada, c.s.p. 100 ml

Cada comprimido recubierto de **CLOQ® Plus** contiene: Tramadol clorhidrato 37,5 mg, Paracetamol 325 mg; excipientes: Almidón de maíz, Crospovidona, Celulosa Microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de Silicio coloidal, Lauril Sulfato de Sodio, Lactosa Monohidrato, Estearato de Magnesio, Alcohol Polivinílico, Talco, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Laca amarillo ocaso, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

CLOQ®: Analgésico de acción central.

CLOQ® PLUS: Analgésico opioide. Antifebril.

INDICACIONES.

CLOQ® está destinado al tratamiento de pacientes con dolores agudos y crónicos de intensidad moderada a severa que no responda a analgésicos no esteroideos.

CLOQ® PLUS está indicado para el tratamiento de corto plazo del dolor moderado a severo. El uso de **CLOQ® PLUS** debería estar restringido a aquellos pacientes cuyo dolor moderado a severo requiera la combinación de Tramadol y Paracetamol.



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

CLOQ® / Tramadol es un analgésico sintético de acción central. Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, a partir de los estudios en animales se pueden aceptar dos mecanismos complementarios: Unión del fármaco y su metabolito M1 a los receptores opioides e inhibición de la recaptación de noradrenalina y de serotonina.

La actividad opioide se debe tanto a la unión del Tramadol, de baja afinidad, como a la del metabolito O-desmetilado M1, de alta afinidad, a los receptores opioides μ . En modelos de experimentación animal, M1 es hasta 6 veces más potente que el Tramadol en producir analgesia y 200 veces más potente en la unión a los receptores μ .

La analgesia producida por Tramadol es solo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxona, en varias pruebas en animales. La contribución relativa a la analgesia en humanos - tanto del Tramadol como de su metabolito- es dependiente de las concentraciones plasmáticas de cada componente.

Se ha observado que -"in vitro"- Tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y de serotonina, tal como ocurre con algunos otros opioides. Estos mecanismos pueden contribuir independientemente al perfil analgésico global del Tramadol.

CLOQ® PLUS es la asociación de Tramadol con Paracetamol. El Paracetamol es otro analgésico de acción central. A pesar de que el lugar exacto y su mecanismo de acción analgésica no están claramente definidos, parece que el efecto analgésico del paracetamol se debe a una elevación del umbral del dolor. Este mecanismo puede implicar la inhibición de la vía del óxido nítrico mediada por una variedad de receptores de neurotransmisores que incluyen el N-metil-D-aspartato y la Sustancia P. Cuando se evalúa en un modelo animal estándar, la combinación de Tramadol y Paracetamol produce un efecto sinérgico. Es decir, cuando Tramadol y Paracetamol se administran conjuntamente, se necesita una menor cantidad de cada fármaco para producir un efecto analgésico dado, menos de lo que cabría esperar si sus efectos fueran meramente aditivos. El Tramadol alcanza su pico de actividad a las 2 o 3 horas logrando un efecto analgésico prolongado, de modo que en su combinación con Paracetamol, un agente analgésico de inicio rápido y corta duración, proporciona un beneficio más importante que el componente aislado.

FARMACOCINÉTICA.

La actividad analgésica de **CLOQ®** se debe tanto a la acción del Tramadol como a la de su metabolito M1. Tramadol se administra como racemato y ambas formas (+) y (-), así como su metabolito M1, se detectan en la circulación.

Tramadol es bien absorbido por vía oral y presenta una biodisponibilidad entre 70-90%, administrado en dosis única de 50 ó 100 mg. El tiempo en que se alcanzan los picos de concentración plasmática es de aproximadamente 1-2 horas, observándose mayor velocidad de absorción para la forma oral líquida: Con 100 mg per os se obtienen concentraciones mínimas efectivas a los 20 minutos aproximadamente. Con la administración oral repetida cada 6 horas, el estado de equilibrio en las concentraciones plasmáticas se obtiene rápidamente (dentro de las 48 horas) y la biodisponibilidad aumenta, superando el 90%. Tramadol es extensamente metabolizado por diversas vías metabólicas, incluyendo el CYP2D6 y el CYP3A4, así como mediante conjugación, tanto del Tramadol como de sus metabolitos. El M1 es farmacológicamente activo en los modelos de experimentación animal. Su formación es dependiente del CYP2D6 y -por lo tanto- está sujeto a inducción y activación metabólica, lo cual puede afectar su respuesta terapéutica. Se calcula que existe un 7% de "metabolizadores pobres" del M1.

Tramadol y sus metabolitos se excretan primariamente por orina, con una vida media plasmática de 6,3 horas para Tramadol y 7,4 horas para M1. Después de dosis múltiples de 50 y 100 mg de Tramadol, en el estado estable, se ha observado una farmacocinética lineal.

El 30% de la dosis se excreta sin metabolizar, mientras que el 60% lo hace metabolizado. El 10% restante puede seguir cualquiera de las dos vías. No se ha observado evidencia de autoinducción.

CLOQ® PLUS. Después de una dosis oral única de un comprimido combinado de Tramadol /

Paracetamol (37,5 mg/325 mg), las concentraciones plasmáticas máximas 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).

Los estudios farmacocinéticos con dosis únicas y múltiples en voluntarios no mostraron interacciones medicamentosas significativas entre el Tramadol y el Paracetamol.

Tabla 1: Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos Medios (±SD) de los Enantiómeros (+) y (-) del Tramadol y M1 y Paracetamol después de una Dosis Oral única de un comprimido combinado de Tramadol / Paracetamol (37,5mg/325mg) en voluntarios.

Parámetro(*)	(+ Tramadol)		(-) Tramadol		(+ M1)		(-) M1		Paracetamol	
Cmax (ng/ml)	64,3	(9,3)	55,5	(8,1)	10,9	(5,7)	12,8	(4,2)	4,2	(0,8)
tmax (h)	1,8	(0,6)	1,8	(0,7)	2,1	(0,7)	2,2	(0,7)	0,9	(0,7)
CL/F (ml/min)	588	(226)	736	(244)	--	--	--	--	365	(84)
t _{1/2} (h)	5,1	(1,4)	4,7	(1,2)	7,8	(3,0)	6,2	(1,6)	2,5	(0,6)

(*) Para el paracetamol, la Cmax fue medida en µg/ml.

El clorhidrato de Tramadol tiene una biodisponibilidad absoluta media de aproximadamente el 75% después de la administración de una dosis oral única de 100 mg de comprimidos de Tramadol. La concentración plasmática máxima media de M1 y Tramadol racémico luego de la administración de dos comprimidos de CLOQ® PLUS se produce aproximadamente después de dos y tres horas, respectivamente, luego de la dosis en adultos sanos.

La absorción oral del Paracetamol después de la administración de CLOQ® PLUS es rápida y casi completa, y ocurre principalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas del Paracetamol ocurren dentro de la hora, y no se ven afectadas por la co-administración con Tramadol. La administración oral de CLOQ® PLUS junto con los alimentos no tiene un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas máximas ni sobre la extensión de la absorción del Tramadol o el Paracetamol, de manera que CLOQ® PLUS se puede tomar independientemente de las comidas.

El volumen de distribución de Tramadol fue de 2,6 y 2,9 L/kg en pacientes masculinos y femeninos, respectivamente, después de una dosis intravenosa de 100 mg. La unión de Tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20%.

El Paracetamol parece distribuirse ampliamente en la mayoría de los tejidos corporales, con excepción de las grasas. Su volumen aparente de distribución es de alrededor de 0,9 L/kg.

Una parte relativamente pequeña (~20%) de Paracetamol se une a la proteína plasmática.

Los perfiles de concentración plasmática para el Tramadol y su metabolito M1 medidos luego de administrar CLOQ® PLUS a voluntarios no mostraron cambios significativos en comparación con la administración de Tramadol solo.

Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en la orina como droga inalterada, mientras que el 60% de la dosis se excreta como metabolitos. Las principales vías metabólicas parecen ser N- y O- desmetilación y glucuronidación o sulfatación en el hígado. El Tramadol se metaboliza extensivamente por varias vías, que incluyen CYP2D6.

El Paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado mediante una cinética de primer orden e incluye tres vías separadas de principios:

- conjugación con glucurónido;
- conjugación con sulfato; y
- oxidación por vía enzimática del citocromo P450.

El Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. Las vidas medias de elimina-

ción plasmática de Tramadol y M1 racémicos son aproximadamente de seis a siete horas, respectivamente. La vida media de eliminación plasmática del Tramadol racémico aumentó de aproximadamente seis horas a siete horas con la dosificación múltiple de CLOQ® PLUS.

La vida media de Paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. El Paracetamol se elimina del cuerpo principalmente mediante la formación de conjugados de glucurónido y sulfato en un modo dependiente de la dosis. Menos del 9% del Paracetamol se excreta sin alteraciones en la orina.

POSOLOGÍA. DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis se ajustará según criterio médico al tipo y a la intensidad del dolor, así como a la respuesta clínica de cada paciente, a fin de alcanzar la dosis mínima que proporcione el efecto analgésico deseado. Como posología de orientación se aconseja:

CLOQ® Comprimidos: *Adultos y jóvenes mayores de 14 años:* 1-2 comprimidos (50-100 mg) 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente). Ingerir los comprimidos con un poco de líquido (agua, jugos); no es necesario tener en cuenta las comidas. *Dosis de ataque:* 2 comprimidos (100 mg). Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos, si no se hubiera logrado el nivel de analgesia requerido.

No superar una dosis máxima diaria de 8 comprimidos (400 mg), salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (p. ej. primeras horas de dolor posoperatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.). *Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal:* A partir de los 75 años de edad, en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min o con insuficiencia hepática, puede disminuir significativamente la velocidad de eliminación del Tramadol. En estos casos deberá considerarse la necesidad de aumentar el intervalo entre dosis y/o administrar dosis inferiores a las habituales.

CLOQ® Gotas: *Adultos y jóvenes mayores de 14 años:* 30-60 gotas (50-100 mg) 3 ó 4 veces por día (cada 8 ó 6 horas, respectivamente). Ingerir las gotas con un poco de líquido (agua, jugos) o de azúcar; no es necesario tener en cuenta las comidas. *Dosis de ataque:* 60 gotas (100 mg). Esta dosis puede repetirse a los 60 minutos, si no se hubiera logrado el nivel de analgesia requerido.

No superar una dosis máxima diaria de 240 gotas (400 mg), salvo situaciones excepcionales, bajo estricto control médico (p. ej. primeras horas de dolor posoperatorio muy intenso, dolor de origen neoplásico, etc.). *Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal:* A partir de los 75 años de edad, en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min o con insuficiencia hepática, puede disminuir significativamente la velocidad de eliminación del Tramadol. En estos casos deberá considerarse la necesidad de aumentar el intervalo entre dosis y/o administrar dosis inferiores a las habituales.

CLOQ® PLUS Comprimidos Recubiertos: *Adultos y niños de más de 16 años.* La dosis única máxima de CLOQ® PLUS es de 1 a 2 comprimidos cada 4 a 6 horas según se requiera para aliviar el dolor, hasta un máximo de 8 comprimidos por día. El uso de CLOQ® PLUS se debe restringir a pacientes en quienes el dolor moderado a severo se considera que requiere una combinación de Tramadol y Paracetamol. El intervalo de dosis no debe ser menos de seis horas. La dosis debe ser ajustada en forma individual de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. Bajo ninguna circunstancia, se debe administrar CLOQ® PLUS durante un período más prolongado que el estrictamente necesario. Si el uso repetido o el tratamiento a largo plazo con CLOQ® PLUS es requerido como resultado de la naturaleza y severidad de la enfermedad, entonces se debe realizar un control regular y cuidadoso (con interrupciones en el tratamiento, cuando fuera posible), a fin de evaluar si es necesaria la continuación del tratamiento. CLOQ® PLUS puede administrarse independientemente de los alimentos. *Edad avanzada, insuficiencia hepática o renal:* No se observaron diferencias generales con respecto a la seguridad o farmacocinética entre los pacientes de ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes. Se pueden usar las dosis habituales aunque se debe observar que en voluntarios de más de 75 años de edad, la vida media de eliminación de Tramadol aumentó en un 17% después de la administración oral. En pacientes de más de 75 años de edad, se recomienda que el intervalo mínimo entre las dosis no sea menor a 6 horas, debido a la presencia de Tramadol. Debido a la presencia de Tramadol, no se recomienda el uso de CLOQ® PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 10 y

30 ml/min), la dosis se debe aumentar cada 12 horas. Como Tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodiálisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-diálisis para mantener la analgesia. *En pacientes con deterioro hepático severo*, no se debe usar CLOQ® PLUS. En casos moderados, se debe considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de la dosis.

CONTRAINDICACIONES.

CLOQ®. Hipersensibilidad conocida al Tramadol, a los opioides o a algún componente de la formulación. Primer trimestre del embarazo y período de lactancia. Intoxicación aguda, por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central u otros fármacos activos a nivel del SNC. Dependencia de opioides. No administrar en forma conjunta con alcohol u otros depresores del SNC. Inhibidores de la aminooxidasa (IMAO): No administrar simultáneamente ni dentro de los 14 días de suspendido el tratamiento con IMAO.

CLOQ® PLUS no debe ser administrado a pacientes que previamente han demostrado hipersensibilidad al Tramadol, al paracetamol, a cualquier otro componente de este producto o a opioides. También está contraindicado en casos de intoxicación aguda con alcohol, sustancias hipnóticas, narcóticas, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas. CLOQ® PLUS no debería ser administrado a pacientes que estén recibiendo IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa) o dentro de las dos semanas posterior a su retiro. Deterioro hepático severo. Epilepsia no controlada por tratamiento.

ADVERTENCIAS.

Convulsiones. Se han informado casos de convulsiones en pacientes que recibieron Tramadol dentro del rango recomendado de dosis. Los informes espontáneos posteriores a la comercialización indican que el riesgo de que se produzcan convulsiones aumenta con dosis de Tramadol superiores al rango recomendado. El uso concomitante de Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes que toman: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (anoréticos o antidepresivos SSRI), antidepresivos tricíclicos (TCAs) y otros compuestos tricíclicos (por ejemplo, ciclobenzaprina, prometazina, etc.) u opioides. La administración de Tramadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman: inhibidores de la MAO, neurolépticos u otras drogas que reducen el umbral de convulsiones. El riesgo de convulsiones también puede aumentar en pacientes con epilepsia, en aquellos con antecedentes de convulsiones o en pacientes con reconocido riesgo de convulsiones (tal como trauma en la cabeza, trastornos metabólicos, abstinencia de alcohol y drogas, infecciones en el SNC). En caso de sobredosis de Tramadol, la administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Reacciones anafilactoides. Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides a la codeína y otros opioides pueden tener mayor riesgo y por lo tanto no deben recibir CLOQ® / CLOQ® PLUS.

Depresión respiratoria. Administrar CLOQ® / CLOQ® PLUS con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran grandes dosis de Tramadol junto con medicamentos anestésicos o alcohol, puede producirse depresión respiratoria. Tratar dichos casos de igual manera que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, usar con precaución ya que puede precipitar las convulsiones.

Uso con depresores del SNC. CLOQ® / CLOQ® PLUS debe utilizarse con precaución y en menores dosis cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC, tales como alcohol, opioides, agentes anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos sedantes.

Aumento de la presión intracraneana o trauma en la cabeza. CLOQ® / CLOQ® PLUS debe usarse con precaución en pacientes con aumento de la presión intracraneana o lesiones en la cabeza.

Uso en pacientes opioide-dependientes. CLOQ® / CLOQ® PLUS no debe utilizarse en pacientes opioide-dependientes. Se ha demostrado que el Tramadol reinicia la dependencia física en algunos pacientes que previamente habían sido dependientes de otros opiodes.

Uso con alcohol. Los pacientes alcohólicos crónicos pueden tener un mayor riesgo de hepatotoxicidad debido al uso excesivo del paracetamol.

Abstinencia. Pueden aparecer síntomas de abstinencia si se discontinúa abruptamente el tratamien-

to con CLOQ® / CLOQ® PLUS, similar a aquellos que ocurren con la abstinencia a opioides de la siguiente manera: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperkinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. También se han informado con muy poca frecuencia ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, paratesia, tinnitus y síntomas inusuales en el SNC con la discontinuación abrupta del clorhidrato de Tramadol. La experiencia clínica sugiere que los síntomas de abstinencia pueden revertirse disminuyendo gradualmente el medicamento.

Uso con inhibidores de la MAO e Inhibidores de Recaptación de Serotonina. Usar CLOQ® / CLOQ® PLUS con gran precaución en pacientes que toman inhibidores de la monoamina oxidasa. El uso concomitante de Tramadol con inhibidores de la MAO o SSRI's aumenta el riesgo de eventos adversos, incluyendo convulsiones y síndrome de serotonina.

Uso en enfermedades renales. CLOQ® / CLOQ® PLUS no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal. No se recomienda el uso de CLOQ® / CLOQ® PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <10 ml/min). En pacientes con clearances de creatinina entre 10 y 30 mL/min, se recomienda que el intervalo de dosificación del CLOQ® / CLOQ® PLUS se aumente para no exceder los 2 comprimidos cada 12 horas.

Como Tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodiálisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-diálisis para mantener la analgesia.

Raramente se han reportado casos de dependencia y abuso.

Uso en enfermedades hepáticas. No se recomienda el uso de CLOQ® / CLOQ® PLUS en pacientes con deterioro severo de la función hepática.

PRECAUCIONES.

El empleo del medicamento durante la gestación (no durante el primer trimestre donde está contraindicado) sólo se hará si una fehaciente evaluación demuestra que el beneficio supera los riesgos de su administración.

Con respecto a su uso durante la lactancia, debe considerarse que aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada pasa a la leche materna.

La administración del medicamento puede comprometer la capacidad de reacción ante situaciones de emergencia (conducción de vehículos, manejo de maquinarias), sobre todo si se asocia con fármacos psicotrópicos o con la ingestión de alcohol.

Uso con depresores del SNC. CLOQ® / CLOQ® PLUS debería utilizarse con precaución y en dosis reducidas cuando se lo administra a pacientes que reciben depresores del SNC tales como alcohol, opioides, anestésicos, fenotiazinas, tranquilizantes o hipnóticos.

Abuso y dependencia. Puede producir dependencia física y psíquica. En el tratamiento del dolor crónico por períodos prolongados pueden requerirse dosis progresivamente mayores para lograr el efecto analgésico deseado. En estos casos, debido a su acción sobre los receptores opioides, especialmente en pacientes predispuestos o con antecedentes de sobreuso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas ante la supresión brusca del tratamiento. Hay evidencia de que la administración de Tramadol (especialmente cuando es para otros fines, no para calmar el dolor sensible a los opioides) puede reiniciar la dependencia en pacientes previamente dependientes de opioides u otras sustancias psicoactivas. Por tales razones, el médico decidirá en estos casos con cautela la prescripción del fármaco, la duración y forma de supresión del tratamiento, así como eventuales intervalos durante su curso.

Depresión respiratoria. CLOQ® / CLOQ® PLUS debe administrarse cuidadosamente a pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran dosis elevadas de Tramadol conjuntamente con anestésicos, alcohol u otros depresores del SNC, puede producirse depresión respiratoria. La misma deberá ser tratada como una sobredosis (Ver SOBREDOSIFICACIÓN).

Aumento de la presión endocraneana y traumatismo de cráneo. Los cambios pupilares (miosis) producidos por el Tramadol pueden enmascarar la existencia y distorsionar el grado o la evolución de la patología endocraneana. Asimismo deberá tenerse en cuenta la eventualidad de reacciones adversas

a nivel del SNC al evaluar la alteración del estado mental de estos pacientes si están en tratamiento con Tramadol.

Diagnóstico del dolor abdominal. La administración de Tramadol puede dificultar la evaluación clínica de los cuadros de abdomen agudo.

Insuficiencia renal. La disminución de la función renal determina una menor excreción del Tramadol y de su metabolito activo, M1. Se recomiendan ajustes en la posología en los pacientes con clearance de creatinina < 30 ml. La cantidad de Tramadol y M1 removida después de 4 horas de diálisis, es menor del 7% de la dosis administrada.

Insuficiencia hepática. En los pacientes con cirrosis hepática avanzada, se reduce el metabolismo del Tramadol y de M1, lo que determina un aumento en el área bajo la curva para el Tramadol, y una vida media de eliminación más prolongada para el Tramadol y el M1. En pacientes cirróticos se recomienda un ajuste de la posología.

Edad. En los pacientes mayores de 75 años de edad, se aconseja un ajuste posológico, teniendo en cuenta que se ha observado una concentración sérica ligeramente mayor (208 vs. 162 ng/ml) así como una vida media de eliminación más prolongada (7 vs. 6 horas).

Aún no ha sido establecida plenamente la seguridad y eficacia del uso de Tramadol en niños menores de 14 años.

INTERACCIONES.

En caso de administración conjunta con otros fármacos de acción central es posible la aparición de un efecto depresor (cansancio, somnolencia).

El tratamiento conjunto con inhibidores de la CYP2D6 tales como fluoxetina, norfloxacin, amitriptilina y quinidina, puede determinar aumentos en la concentración de Tramadol y disminución en las concentraciones de M1. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

La combinación de Tramadol con otros fármacos agonistas/antagonistas de los receptores opioides (p.ej. nalbufina, buprenorfina, petidina) puede disminuir su efectividad.

La administración concomitante de Tramadol con carbamazepina determina un significativo aumento en el metabolismo de Tramadol, presumiblemente por inducción enzimática. Los pacientes que reciben hasta 800 mg de carbamazepina pueden requerir un aumento al doble de las dosis recomendadas de Tramadol. La isoenzima CYP2D6 metaboliza el tramadol a M1. La quinidina es un inhibidor de esta enzima, por lo que su uso concomitante con Tramadol determinará aumento en las concentraciones de Tramadol y disminución en las de M1. Estudios de farmacovigilancia han revelado raros casos de toxicidad por digoxina y alteración del efecto de la warfarina.

Uso con inhibidores de la MAO e Inhibidores de Recaptación de Serotonina. Se informó interacción con inhibidores de la MAO para algunas drogas de acción central. En casos aislados hubo informes de Síndrome de Serotonina en una conexión temporal con el uso terapéutico de Tramadol en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs) y triptanos. Los signos de Síndrome de Serotonina pueden ser por ejemplo: confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono, y diarrea.

Uso con carbamacepina. La administración concomitante de clorhidrato de Tramadol y carbamacepina produce un significativo aumento en el metabolismo del Tramadol. Los pacientes que toman carbamacepina pueden tener un efecto analgésico significativamente menor debido al componente de Tramadol de CLOQ® / CLOQ® PLUS.

Uso con quinidina. El Tramadol es metabolizado a M1 por CYP2D6. La administración concomitante de quinidina y Tramadol produce un aumento en las concentraciones de Tramadol. Se desconocen las consecuencias clínicas de estos hallazgos.

Uso con compuestos similares a la warfarina. Según sea médicamente adecuado, debe realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administra CLOQ® / CLOQ® PLUS y estos agentes concomitantemente, debido a informes de un aumento de INR en algunos pacientes.

Uso con inhibidores de CYP2D6. Estudios de interacción medicamentosa in vitro realizados en microso-

mas hepáticos humanos indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6, tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina, podría causar cierta inhibición del metabolismo del Tramadol. *Uso con Inhibidores de CYP3A4.* Tal como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación), probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de tal interacción.

Uso con cimetidina. No se ha estudiado la administración concomitante de CLOQ® PLUS y cimetidina. La administración concomitante de CLOQ® y cimetidina no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética del Tramadol.

Uso con alcohol. El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. Evite la ingesta de bebidas alcohólicas y de productos medicinales que contengan alcohol.

El efecto sobre el estado de alerta puede hacer que la conducción de vehículos y el uso de maquinarias sea peligroso.

Uso con Opiodes agonistas-antagonistas (buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Disminución del efecto analgésico por el efecto bloqueador competitivo en los receptores, con el riesgo de ocurrencia del síndrome de abstinencia.

Uso con otros Derivados Opioides. Incluyendo drogas antitusivas y tratamientos sustitutos, benzodiazepinas y barbituratos, aumentaron el riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal en casos de sobredosis.

Uso con otros depresores del sistema nervioso central. Tales como otros derivados opioides (incluyendo drogas antitusivas y tratamientos sustitutos), barbituratos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, drogas antihipertensivas de acción central, talidomida y baclofeno. Estas drogas pueden causar una mayor depresión central. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer que la conducción de vehículos y el uso de maquinarias sea peligroso.

Embarazo- parto. CLOQ® / CLOQ® PLUS debería utilizarse durante el embarazo y/o el parto, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Se ha demostrado que el Tramadol pasa a través de la placenta. No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido el uso seguro durante el embarazo.

Lactancia. Tramadol se excreta por leche materna. Se recomienda no administrar CLOQ® / CLOQ® PLUS a mujeres en período de lactancia debido a que no se ha estudiado su seguridad en lactantes y recién nacidos.

REACCIONES ADVERSAS.

A las dosis recomendadas CLOQ® / CLOQ® PLUS es generalmente bien tolerado.

En asociación con el uso clínico de Tramadol se han observado las siguientes:

Frecuentes: Mayor del 10 %. Mareos, vértigo, náuseas, vómitos, constipación, cefaleas, somnolencia o excitación psicomotriz, astenia.

Ocasionales: 1 al 10 %.

A nivel corporal: Malestar general, sudoración.

Cardiovascular: Vasodilatación.

Sistema nervioso central: Ansiedad, confusión, alteraciones en la coordinación, euforia, perturbación del sueño.

Gastrointestinal: Dolor abdominal, anorexia, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Musculoesquelética: Hipertonía.

Piel: Rash, prurito.

Sentidos: Alteraciones visuales.

Urogenital: Síntomas de menopausia, polaquiuria, retención urinaria.

Raras: Menor del 1%

A nivel corporal: Reacción alérgica, anafilaxia, tendencia suicida, pérdida de peso, lesiones accidentales.

Cardiovascular: Hipotensión ortostática, taquicardia, síncope.

Sistema nervioso central: Alteración de la marcha, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, dificultad de concentración, alucinaciones, convulsiones, parestesias, temblor.

Respiratorio: Disnea.

Piel: Síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vesículas.

Sentidos: Disgeusia.

Urogenitales: Disuria, trastornos menstruales.

Otras experiencias adversas. Durante los ensayos clínicos o en la experiencia poscomercialización (Fase IV), los pacientes medicados con Tramadol, infrecuentemente, refirieron una serie de eventos adversos de dudosa relación con el fármaco. Los mismos incluyeron:

Cardiovascular: ECG anormal, hipertensión, hipotensión, isquemia de miocardio, palpitaciones.

Sistema nervioso central: Migraña, trastornos en el habla.

Gastrointestinales: Sangrado gastrointestinal, hepatitis, estomatitis.

Anormalidades de laboratorio: Aumento en la creatinina, enzimas hepáticas elevadas, disminución de la hemoglobina, proteinuria.

Sentidos: Cataratas, sordera, tinnitus.

Piel: Prurito.

Reacciones anafilácticas. Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas serias en pacientes recibiendo Tramadol, las que pueden ocurrir con la primera dosis.

Otras reacciones comunicadas incluyen: Prurito, urticaria, broncoespasmo y angioedema. Los pacientes con historia de reacciones anafilactoideas a la codeína y otros opioides, pueden tener un riesgo aumentado de sufrir estas reacciones.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS.

El efecto del Tramadol es antagonizado parcialmente por la naloxona.

SOBREDOSIFICACIÓN.

CLOQ®. Se han comunicado casos de sobredosificación con Tramadol.

Las consecuencias potencialmente serias de la sobredosificación son la depresión respiratoria y las convulsiones. En la atención primaria debería tratarse de mantener una adecuada ventilación. El uso de la naloxona puede revertir algunos -pero no todos- los síntomas de la sobredosificación con Tramadol. La hemodiálisis no parece ser de gran ayuda dado que solamente puede remover, en un período de 4 horas, el 7% de la dosis total administrada.

CLOQ® PLUS es un producto combinado. La presentación clínica de la sobredosis puede incluir signos y síntomas de toxicidad por Tramadol, toxicidad por Paracetamol o ambas. Los síntomas iniciales de la sobredosis de Tramadol pueden incluir depresión respiratoria y/o convulsiones. Los síntomas iniciales observados dentro de las primeras 24 horas posteriores a una sobredosis de Paracetamol pueden incluir: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y diaforesis.

Experiencia en humanos. *Tramadol.* Las potenciales consecuencias serias de una sobredosis del componente de Tramadol son depresión respiratoria, letargo, coma, convulsiones, ataque cardíaco y muerte. *Paracetamol.* Una sobredosis importante de Paracetamol puede causar hepatotoxicidad en algunos pacientes. Los primeros síntomas después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar, palidez y diaforesis. La evidencia clínica y de laboratorio de la hepatotoxicidad puede no manifestarse hasta 48 a 72 horas después de la ingesta.

Tratamiento. Una sobredosis única o múltiple de CLOQ® PLUS puede ser una sobredosis por polidrogas potencialmente letal, por lo que, de ser posible, se recomienda la consulta a los profesionales especializados que corresponda. A pesar de que naloxona revertirá algunos -pero no todos- los síntomas causados por la sobredosis de Tramadol, el riesgo de convulsiones también aumenta con la administración de naloxona. En base a la experiencia con Tramadol, no se espera que la hemodiálisis

sea útil en caso de sobredosis, ya que remueve menos del 7% de la dosis administrada en un período de diálisis de 4 horas.

Al tratar un caso de sobredosis de CLOQ® PLUS, se debe prestar particular atención al mantenimiento de una adecuada ventilación junto con un tratamiento de respaldo general. Deben tomarse medidas para reducir la absorción de la droga. Debe inducirse el vómito de manera mecánica, o con jarabe de ipecacuana si el paciente está consciente (adecuados reflejos faríngeos y laríngeos). Debe suministrarse carbón activado por vía oral (1 g/kg) después del vaciamiento gástrico. La primera dosis debe estar acompañada por un catártico adecuado. Si se administran dosis repetidas, el catártico podría incluirse con dosis alternadas, según sea necesario. La hipotensión por lo general es hipovolémica en etiología y debe responder a los líquidos. Los vasopresores y demás medidas de respaldo deben emplearse como se indica. Debe insertarse un tubo endotraqueal con manguito antes del lavado gástrico del paciente inconsciente y, si fuera necesario, proporcionar asistencia respiratoria.

En pacientes adultos y pediátricos, cualquier individuo que se presente habiendo ingerido una cantidad desconocida de Paracetamol, o que informe una hora de ingestión cuestionable o no confiable, se le debe medir el nivel de paracetamol en plasma y se lo debe tratar con acetilcisteína. Si no es posible obtener un ensayo y la ingestión estimada de paracetamol supera los 7,5 a 10 gramos para adultos y adolescentes o 150 mg/kg para los niños, debe iniciarse una dosificación con N-acetilcisteína y continuarse durante todo el curso de la terapia.

En caso de intoxicación, consultar con urgencia al médico o comunicarse con un Centro de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES.

CLOQ® Comprimidos recubiertos: envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

CLOQ® Gotas: envases conteniendo 20 ml.

CLOQ® PLUS comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin una nueva receta médica.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, ENTRE 15 Y 30°C, SECO Y AL ABRIGO DE LA LUZ. MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 28.614.

Elaborado en Cloq® Comprimidos recubiertos, Cloq® Plus Comprimidos recubiertos: Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Cloq® Gotas: Cnel. Menéndez 440, (1875) Prov. de Bs. As., Argentina.

Directora Técnica: Telma M. Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA S.A. Plaza 939, (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



OCTUBRE 2024

3934-06