

Referencia(s)    Clasificación<sup>1</sup>

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Adorlan<sup>®</sup> 25 mg/25 mg tabletas  
Adorlan<sup>®</sup> Forte 50 mg/50 mg tabletas

Cuando en este documento se habla de Adorlan<sup>®</sup>, esta información es aplicable para las dos concentraciones: Adorlan<sup>®</sup> (Clorhidrato de tramadol 25 mg / Diclofenaco sódico 25 mg) y Adorlan<sup>®</sup> Forte Clorhidrato de tramadol 50 mg / Diclofenaco sódico 50 mg

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Adorlan<sup>®</sup> 25 mg/25 mg tabletas

Una tableta contiene 25 mg de clorhidrato de tramadol y 25 mg de diclofenaco sódico.

### Adorlan<sup>®</sup> Forte 50 mg/50 mg tabletas

Una tableta contiene 50 mg de clorhidrato de tramadol y 50 mg de diclofenaco sódico.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

### Adorlan<sup>®</sup> 25 mg/25 mg tabletas

- tableta de liberación inmediata

### Adorlan<sup>®</sup> Forte 50 mg/50 mg tabletas

- tableta de liberación inmediata

## 4. PARTICULARES CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Adorlan<sup>®</sup> está indicado para aliviar el dolor agudo de intensidad moderada a severa.

### 4.2 Posología y método de administración

#### Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general debe elegirse la dosis más baja efectiva. En adultos y jóvenes mayores de 18 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 150 mg/día, lo que con una combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 150 mg/día.

A menos que se prescriba de otra manera, Adorlan<sup>®</sup> debe administrarse de la siguiente forma:

CCSI

<sup>1</sup> CCSI = Información de Seguridad Central de la Compañía

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

*Adultos y adolescentes mayores de 18 años:*

Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas:

Una tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada ocho horas (correspondiente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco sódico al día).

Adorlan® Forte 50 mg/50 mg tabletas:

Adorlan® Forte (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), una tableta cada ocho horas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico al día).

En ninguna circunstancia, la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico debe administrarse por más tiempo del absolutamente necesario.

*Niños:*

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

*Pacientes geriátricos:*

Por lo general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínica. En pacientes ancianos mayores de 75 años, es probable que la eliminación de tramadol sea prolongada. Por lo tanto, si es preciso debe prolongarse el intervalo de administración según los requerimientos del paciente. Adorlan® debe usarse con particular cautela en tales pacientes, que por lo general son más proclives a las reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos.

En particular, se recomienda usar la dosis más baja efectiva en pacientes geriátricos frágiles o con peso corporal bajo; el paciente debe vigilarse para detectar hemorragia GI durante el tratamiento.

*Insuficiencia renal/diálisis y daño hepático*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes debe considerarse con cuidado la prolongación de los intervalos de administración según los requerimientos del paciente.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico (véase la sección 4.3).

**Método de administración**

Las tabletas no deben dividirse ni masticarse. Deben deglutirse completas, con líquido suficiente y no en ayuno. En caso de un estómago sensible, se recomienda su ingestión con alimento.

**4.3 Contraindicaciones**

- en hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes (véase la sección 6.1).

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

- en intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- en pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días (véase la sección 4.5).
- en pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- en pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- en pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- en pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- en pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (véase la sección 4.4).
- durante el último trimestre de embarazo (véase la sección 4.6).
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- Menores de 18 años
- Lactancia

#### 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

CCSI

##### Advertencias

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

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

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad
- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la sección 4.5). Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

- tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
- Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
  - Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
  - Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
  - El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación (véase la sección 4.3) y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal (véase la sección 4.5), debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) (véase más adelante y la sección 4.5).
  - Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA (véase la sección 4.5).
  - Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
  - Los AINEs, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.
  - Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.
  - Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
  - Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) (véase la sección 4.8). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

- estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.
- Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede cursar con un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.
  - El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
  - Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
  - La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.
  - En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
  - El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

*Trastornos respiratorios relacionados con el sueño*

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.

**Precauciones**

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes mayores de 18 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 150 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 150 mg/día.

- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

- síntomas (véase la sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal (véase la sección 4.2).
  - En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse (véase la sección 4.8).
  - Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).
  - La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática (véase la sección 4.3). Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
  - Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
    - trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
    - lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo (véase la sección 4.8).
  - Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de
    - disfunción renal;
    - trastornos de la función hepática;
    - justo después de una cirugía mayor;
    - pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;
    - También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.
  - Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.
  - No suspenda abruptamente los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides. Aconseje a los pacientes que no suspendan sus opioides sin antes discutir la necesidad de un régimen de disminución gradual. La interrupción abrupta o inapropiada de los opioides en pacientes con dependencia física se ha asociado con síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. Al decidir cómo suspender o disminuir la terapia en un paciente dependiente de opioides, considere una variedad de factores, incluida la dosis del analgésico opioide que el paciente ha estado

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

tomando, la duración del tratamiento, el tipo de dolor que se está tratando y los atributos físicos y psicológicos del paciente. No existen programas estándar de reducción gradual de opioides que sean adecuados para todos los pacientes. Se debe utilizar un plan específico para el paciente para reducir gradualmente la dosis del opioide. Si el paciente experimenta un aumento del dolor o síntomas graves de abstinencia, puede ser necesario pausar la disminución gradual por un período de tiempo, elevar el analgésico opioide a la dosis anterior y luego una vez estable, proceda con una reducción gradual.

- El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.
- No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.
- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

CCSI

- Adorlan® no debe combinarse con inhibidores de la MAO (véase la sección 4.3). En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días anteriores al uso del opioide petidina, se observaron interacciones que pusieron la vida con manifestaciones en el sistema nervioso central y las funciones respiratoria y cardiovascular. No pueden descartarse las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con Adorlan®.
- La administración concomitante de Adorlan® con otros medicamentos depresores centrales, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos en el CNS (véase la sección 4.8).
- El tramadol puede causar convulsiones y aumentar la capacidad de causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.
- Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos muestran que es improbable que haya interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o anterior de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático)

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

- puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración del efecto.
- Interacción entre Tramadol y medicamentos serotoninérgicos (consulte la sección 4.4)
  - Otras sustancias activas que inhiben CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y quizá también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. La importancia clínica de esta interacción no se ha estudiado (véase la sección 4.8).
  - Se recomienda precaución cuando se prescribe conjuntamente diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol), lo que podría provocar un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas máximas y la exposición al diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo de diclofenaco.
  - En un número limitado de estudios, la administración preoperatoria o posoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
  - Debe tenerse cautela durante el tratamiento concomitante con Adorlan® y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) debido a reportes de elevación del INR con aumento de hemorragia y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol. Además, los NSAID, incluido el diclofenaco, intensifican los efectos de anticoagulantes como la warfarina (véase la sección 4.4).
  - La administración concomitante de varios NSAID eleva el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinales debido a un efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adorlan® y otro NSAID (véase la sección 4.4).
  - La administración concomitante de Adorlan® y digoxina o litio puede aumentar la concentración de estos medicamentos en la sangre. El uso concomitante de glucósidos cardíacos y AINEs en pacientes puede exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles de glucósido en plasma. Es necesario revisar la concentración sérica de litio. Se recomienda revisar la concentración sérica de digoxina.
  - Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden reducir el efecto de diuréticos y antihipertensivos. En pacientes con función renal alterada (p. ej., pacientes deshidratados o ancianos con disfunción renal), la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un antagonista de la angiotensina II y un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar más la función renal, con posibilidad de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible. Por lo tanto, la combinación sólo debe usarse con cuidado, sobre todo en pacientes ancianos. Debe solicitarse a los pacientes que tomen cantidades suficientes de líquido y deben considerarse las revisiones regulares de los parámetros renales después de iniciar el tratamiento combinado. El uso concomitante de Adorlan® y diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede estar asociado con un aumento en los niveles séricos de potasio, que por lo tanto deben ser vigilados con frecuencia.

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

- Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.
- Colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción de diclofenaco. Por lo tanto, se recomienda administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol / colestiramina.
- Glucocorticoides: mayor riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinales (véase la sección 4.4).
- Inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, y SSRI: aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal (véase la sección 4.4).
- El uso de Adorlan® en las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede elevar la concentración sanguínea de éste e incrementar sus efectos tóxicos.
- Los NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan® ) pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.
- Los medicamentos que contienen probenecid o sulfpirazona pueden retrasar la excreción de diclofenaco.
- Cuando se administran NSAID con zidovudina se eleva el riesgo de toxicidad hematológica. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos HIV (+) que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.
- Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo): Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.
- Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
- Antibacterianos :  
Quinolónicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.  
Ceftriaxona: Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.
- Fenitoína: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.
- Alcohol: Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.
- Misoprostol: Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.
- Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.
- Inductores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

CCSI

##### Embarazo

Como Adorlan® es una combinación fija de sustancias activas que incluye diclofenaco, está contraindicado en los últimos tres meses de embarazo. Como Adorlan® contiene además clorhidrato de tramadol, no debe usarse durante el embarazo.

##### *Datos sobre el clorhidrato de tramadol*

El clorhidrato de tramadol no debe usarse durante el embarazo, ya que no hay evidencia adecuada para valorar la seguridad del clorhidrato de tramadol en mujeres embarazadas. El clorhidrato de tramadol administrado antes o durante el parto no afecta la contractilidad uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que por lo general no tienen relevancia clínica. El tratamiento prolongado durante el embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido después del parto, como consecuencia de la habituación.

##### *Datos sobre el diclofenaco:*

Hay reportes de anomalías congénitas relacionadas con la administración de NSAID en humanos; sin embargo, son poco frecuentes y no parecen tener un patrón discernible. A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de diclofenaco puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primero y segundo trimestre de embarazo, el diclofenaco no debe administrarse a menos que sea indispensable. Si el diclofenaco se administra a una mujer que intenta iniciar un embarazo o durante el primero y segundo trimestre de embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser la más corta posible. Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso tras la exposición al diclofenaco durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con diclofenaco deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

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

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal; (véase más arriba).

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

A la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a::

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

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

### Lactancia

Como Adorlan® es una combinación fija de sustancias activas que incluyen clorhidrato de tramadol, no debe ingerirse durante el amamantamiento.

*Datos sobre el clorhidrato de tramadol:*

El tramadol y sus metabolitos se encuentran en pequeñas cantidades en la leche humana. Un lactante podría ingerir cerca del 0.1% de la dosis tomada por la madre. No debe tomarse clorhidrato de tramadol durante la lactancia.

*Datos sobre el diclofenaco:*

Pequeñas cantidades de la sustancia activa diclofenaco y sus metabolitos pasan a la leche materna. Hasta ahora no se han informado efectos negativos en el lactante y, por tanto, en la administración de corto plazo casi nunca es necesario suspender el amamantamiento. Si la administración es prolongada o se prescriben dosis altas para enfermedades reumáticas, debe considerarse la suspensión temprana de la lactancia.

### Fertilidad

*Datos sobre el clorhidrato de tramadol:*

La vigilancia postcomercialización no sugiere un efecto de tramadol en la fertilidad. (consulte la sección 5.3).

*Datos sobre el diclofenaco:*

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

### 4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

CCSI

Incluso cuando se toma según las instrucciones, Adorlan® puede tener efectos colaterales en el sistema nervioso central, como fatiga, somnolencia y mareo, por lo que puede afectar las reacciones de los conductores y operadores de maquinaria. Esto se aplica sobre todo a dosis altas o junto con otras sustancias psicotrópicas, en especial el alcohol.

### 4.8 Efectos indeseables

CCSI

Los efectos indeseables más frecuentes de la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareo y somnolencia, observados en más

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente: >1/10

Frecuente: >1/100, <1/10

Infrecuente: >1/1000, <1/100

Raro: >1/10 000, <1/1000

Muy raros: <1/10 000

Desconocido: no puede calcularse con base en los datos disponibles

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad descendente.

#### Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

*Muy raros:* dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor faríngeo, lesiones superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento intenso, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.

#### Trastornos cardíacos:

*Infrecuente:* palpitaciones, taquicardia, dolor torácico. Estas reacciones adversas pueden ocurrir, sobre todo en pacientes sometidos a estrés físico.

*Raro:* bradicardia

*Muy raros:* insuficiencia cardíaca congestiva, infarto miocárdico  
Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados puede relacionarse con un ligero aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).

*Desconocido:* Síndrome de Kounis.

#### Trastornos oculares:

*Raro:* visión borrosa, miosis, midriasis

*Muy raros:* alteración visual (visión doble)

#### Trastornos del oído y laberinto:

*Muy raros:* tinnitus, trastornos auditivos transitorios

#### Trastornos endocrinos:

En la literatura se han reportado casos de SIADH (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), sin embargo no se ha establecido una

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

relación causal con el tramadol.

#### Trastornos gastrointestinales:

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

*Frecuente:* estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, cólicos abdominales, úlcera gastrointestinal (quizá con hemorragia y perforación)

*Infrecuente:* eructos, molestia gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión), hematemesis, melena o diarrea sanguinolenta

*Muy raros:* estomatitis, glositis, lesión esofágica, molestias abdominales inferiores (p. ej., colitis hemorrágica o colitis ulcerativa agravada/enfermedad de Crohn), colitis isquémica, pancreatitis, estructuras intestinales semejantes a diafragmas

Debe informarse al paciente que suspenda el medicamento en caso de dolor abdominal superior intenso, melena o hematemesis, y que consulte a un médico de inmediato.

#### Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

*Frecuente:* Fatiga

*Infrecuente:* edema, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

#### Trastornos hepatobiliares

*Frecuente:* transaminasas elevadas

*Infrecuente:* lesión hepática, sobre todo en el tratamiento prolongado, hepatitis aguda con o sin ictericia

*Muy raros:* hepatitis fulminante

#### Infecciones e infestaciones:

*Muy raros:* hay reportes de agravación de la inflamación por infección (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante) en una conexión temporal con la administración sistémica de NSAID (como el diclofenaco sódico contenido en Adorlan®). Esto podría estar relacionado con el mecanismo de acción del NSAID. Hay reportes de meningitis aséptica (sobre todo en pacientes con trastornos autoinmunitarios preexistentes, como lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez cervical, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Referencia(s)    Clasificación<sup>1</sup>

#### Investigaciones

*Muy raros:* descenso de hemoglobina

#### Trastornos del sistema inmunológico:

*Raro:* hipersensibilidad. Puede manifestarse como edema facial, edema de la lengua y laringe interna, con constricción de la vía respiratoria (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, sibilancia, taquicardia, hipotensión que llega hasta el shock inminente, anafilaxia.

En caso de alguno de estos síntomas, que pueden ocurrir incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento médico en caso necesario.

#### Trastornos del metabolismo y nutrición:

*Frecuente:* disminución de apetito

*Raro:* cambios en el apetito

En la literatura se han reportado casos de hiponatremia, sin embargo no se ha establecido una relación causal con el tramadol,

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

*Raro:* debilidad motora

#### Trastornos del sistema nervioso:

*Muy frecuente:* mareo

*Frecuente:* cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

*Raro:* trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

La convulsión se produjo sobre todo después de la administración de dosis altas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la sección 4.4 y 4.5).

*Muy raros:* desorientación, espasmos musculares, temblor

#### Trastornos psiquiátricos:

*Raros:* alucinaciones, estado de confusión, trastorno del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones adversas psíquicas pueden ocurrir después de la administración de tramadol y varían en intensidad y naturaleza (según la personalidad del sujeto y la duración del tratamiento). Incluyen

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

cambios en el estado de ánimo (casi siempre euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (casi siempre disminución, a veces aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., toma de decisiones, trastornos en la percepción). Puede haber farmacodependencia. Puede haber síntomas de síndrome de abstinencia farmacológica, similares a los que ocurren durante la abstinencia de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se observan muy rara vez con la suspensión de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del CNS (es decir, confusión, delirios, despersonalización, separación de la realidad, paranoia).

*Muy raros:* depresión

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

*Raro:* depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas se rebasan por mucho y se administran también otras sustancias depresoras centrales (véase la sección 4.5), puede haber depresión respiratoria.

Hay informes de agravación de asma con tramadol (véase la sección 4.3).

*Muy raros:* neumonitis

*Desconocida:* Síndrome de apnea central del sueño

#### Trastornos del sistema renal y urinario

*Infrecuente:* retención de líquido

*Raro:* trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

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

#### Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

*Frecuente:* hiperhidrosis, prurito, exantema

*Infrecuente:* alopecia, urticaria

*Muy raros:* eccema, eritema, reacción de fotosensibilidad, púrpura (también púrpura alérgica) y reacciones cutáneas ampollares, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

#### Trastornos vasculares:

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

*Infrecuente:* regulación cardiovascular alterada (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

*Muy raros:* hipertensión

CCSI

#### 4.9 Sobredosis

Adorlan® es una combinación fija de sustancias activas. En caso de sobredosis, los síntomas incluyen los signos y síntomas de toxicidad del clorhidrato de tramadol, del diclofenaco o de ambos.

##### *Síntomas por sobredosis de clorhidrato de tramadol*

En principio, en la intoxicación con clorhidrato de tramadol son de esperar síntomas similares a los de otros analgésicos de acción central (opioides). Los principales son miosis, vómito, colapso cardiovascular, trastornos de la consciencia hasta el coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta el paro respiratorio.

##### *Síntomas por sobredosis de diclofenaco*

Puede haber trastornos del sistema nervioso central como cefalea, mareo, confusión e inconsciencia, (en niños también convulsiones mioclónicas) como síntomas de una sobredosis, además de dolor abdominal, náusea y vómito. También son posibles la hemorragia gastrointestinal y los trastornos de la función hepática y renal, así como hipotensión, depresión respiratoria y cianosis.

##### *Tratamiento*

Se aplican las medidas generales de urgencia. Asegurar la vía respiratoria, mantener la respiración y la función circulatoria, según los síntomas. El antídoto para la depresión respiratoria por tramadol es naloxona. En casos de convulsiones deben administrarse benzodiazepinas de acción prolongada (p. ej., diazepam). No hay un antídoto específico para diclofenaco.

En caso de intoxicación, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico sólo se recomienda en las dos horas siguientes a la ingestión. La descontaminación gastrointestinal más tardía puede ser útil en caso de intoxicación con cantidades muy grandes.

El tramadol se elimina en proporción mínima del suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, estos procedimientos solos no son apropiados para la desintoxicación como tratamiento de la intoxicación aguda con Adorlan®.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**Referencia(s)** **Clasificación<sup>1</sup>**

SmPC, 09/2009  
Voltarol tabletas  
SmPC 12/2010  
Zal CCDS, v7  
SmPC Adorlan,  
2009

**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides; combinaciones con tramadol  
Código ATC: N02AJ15.

*Tramadol*

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

CCDS  
armonización  
(texto  
propuesto)

*Diclofenaco*

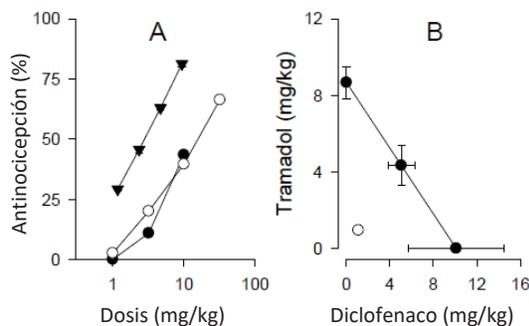
El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) con actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas en modelos animales. El mecanismo de acción del diclofenaco sódico, como el de otros NSAID, no se comprende del todo, pero es posible que se relacione con la inhibición de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

Novartis  
Voltaren®  
SmPC 03/2009  
(modificado  
por JS)

*Tramadol/Diclofenaco*

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

PH242  
Rodriguez-  
Silverio 2011



Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

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

*Efecto antiinflamatorio:* en la prueba de edema inducida por carragenano en ratas, la combinación de tramadol y diclofenaco suprimió la formación de edema con un intervalo de dosis efectiva similar al obtenido con diclofenaco solo. PH242 (sal de tramadol base y diclofenaco ácido (código: Wi62) se usó con pesos casi iguales de ambos componentes (264:293))

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

*Experiencia clínica:* acorde con los resultados preclínicos, la combinación de tramadol y diclofenaco produjo mejor alivio del dolor en humanos con dolor posoperatorio que la monoterapia con tramadol o diclofenaco. Auad 2009, Wilder-Smith 2003

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción y biodisponibilidad*

Más del 90% del tramadol se absorbe después de la administración oral. La biodisponibilidad media absoluta después de una sola dosis oral es cercana a 70%, al margen de la ingestión concomitante de alimento. La diferencia entre la absorción y la biodisponibilidad absoluta del tramadol probablemente se deba al efecto del primer paso. Después de la administración oral, el efecto de primer paso es un máximo de 30%. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan 1.5 a 2 horas después de la administración. Luego de la administración oral repetida, el estado estable se alcanza en 36 horas. Las concentraciones en estado estable son 30% a 40% mayores que las extrapoladas de la administración de una sola dosis. Es probable que estas concentraciones más altas se deban a la saturación del metabolismo de primer paso.

La absorción del diclofenaco es completa, pero su inicio se retrasa hasta el paso por el estómago, el cual puede afectarse por el alimento que retrasa el vaciamiento gástrico. La concentración plasmática máxima media del diclofenaco se alcanza en cerca de 2 horas. Voltarol tabletas SmPC 12/2010

Casi la mitad del diclofenaco administrado se metaboliza durante su primer paso por el hígado (efecto del "primer paso"), el área bajo la curva de

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

concentración (AUC) después de la administración oral es casi la mitad de la obtenida después de una dosis parenteral equivalente.

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

#### *Distribución*

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

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

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

Voltarol  
tabletas SmPC  
12/2010

#### *Metabolismo*

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

Sólo un metabolito, (+)-O-desmetiltramadol, tiene actividad farmacológica. Este metabolito tiene propiedades antinociceptivas por su unión con el receptor opioide  $\mu$ .

Varias isoenzimas hepáticas participan en el metabolismo del tramadol; CYP2D6 participa sobre todo en la O-desmetilación, mientras que CYP3A4 y CYP2B6 producen la N-desmetilación. La inhibición de una de estas isoenzimas implicadas en la biotransformación del tramadol puede afectar la concentración plasmática del tramadol o de su metabolito activo. Hasta ahora no se han informado interacciones de relevancia clínica.

CCDS de  
Tramadol

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

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

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

*Eliminación*

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

Voltarol  
tabletas SmPC  
12/2010

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

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

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

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

Voltarol  
tabletas SmPC  
12/2010

*Tramadol/diclofenaco*

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

DCLF/TRMD-  
GRNN-01

**Tabla 1**

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

Parámetro (media ± SD)	Tramadol		
	FDC	R	Índice FDC/R
			% (90% CI)
$C_{max}$ (ng/mL)	64.76 ± 18.37	62.25 ± 19.59	105.17 (96.49 – 114.64)
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	362.71 ± 155.62	345.59 ± 136.65	104.70 (99.95 – 110.23)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	380.15 ± 157.18	363.99 ± 134.66	103.74 (99.30 – 108.38)

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

	Diclofenaco		
	FDC	R	Índice FDC/R
			% (90% CI)
$C_{max}$ (ng/mL)	365.61 ± 200.02	516.85 ± 272.91	69.85 (61.04 – 79.94)
$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	501.00 ± 133.37	507.59 ± 151.62	99.75 (95.05 – 104.68)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	511.27 ± 138.15	527.43 ± 156.57	100.10 (95.47 – 104.95)

SD – desviación estándar, FDC – combinación en dosis fija, R – referencia, CI – intervalo de confianza

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

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

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

Wilder-Smith  
2003

FE-PK N192  
FE-PK N186

### 5.3 Datos de seguridad preclínica

#### *Tramadol*

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

Texto acorde con las propuestas de armonización para la CCDS de Zaldiar

Los resultados generales de las pruebas de mutagenicidad no revelaron un riesgo potencial genotóxico con el clorhidrato de tramadol en el humano. Los

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

resultados de los estudios de carcinogenia no sugieren un riesgo potencial con el clorhidrato de tramadol para el humano. Los estudios de toxicidad reproductiva con clorhidrato de tramadol revelaron que con dosis tóxicas maternas había retraso en el desarrollo y osificación, y mortalidad neonatal. La fertilidad de los machos y hembras, el desempeño reproductivo y el desarrollo de las crías no fueron afectados en los estudios toxicológicos requeridos para el registro. Los datos publicados sugieren una influencia adversa de tramadol en la función sexual y testicular de roedores machos, lo que podría resultar en alteración de la fertilidad. El tramadol cruza la barrera placentaria..

*Diclofenaco*

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

Información de Voltaren® Novartis Pharma (traducido del texto en alemán)

En estudios de toxicidad reproductiva, el diclofenaco inhibió la ovulación en conejos y alteró la implantación y el desarrollo embrionario temprano en ratas. El periodo de gestación y el parto se prolongaron con el diclofenaco. Se observaron efectos embriotóxicos, como aborto y retraso de crecimiento en ratas, ratones y conejos, con las dosis tóxicas maternas. Con base en los datos disponibles, el diclofenaco no se considera teratógeno. Las dosis inferiores al umbral tóxico materno no influyen en el desarrollo posnatal de las crías.

*Tramadol/Diclofenaco*

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

PH376

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

TP2094

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

TP2106  
TP2108

## 6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio anhidro coloidal, estearato de magnesio.

### 6.2 Incompatibilidades

Referencia(s) Clasificación<sup>1</sup>

No aplicable

### 6.3 Caducidad

Adorlan® tabletas de 25 mg/25 mg  
Adorlan® Forte tabletas de 50 mg/50 mg

Según el tiempo de vida útil aprobado en el Registro Sanitario. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes que aparece en el material de envase.

### 6.4 Precauciones especiales para almacenamiento

Adorlan® tabletas de 25 mg/25 mg  
Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C. Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

Adorlan® Forte tabletas de 50 mg/50 mg  
Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C. Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

### 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Adorlan® tabletas de 25 mg/25 mg  
Caja por 2, 10, 20 y 30 tabletas. Folio de PVC/LDPE/PVDC.  
Es posible que no se encuentren todas las presentaciones en el mercado.

Adorlan® Forte tabletas de 50 mg/50 mg  
Caja por 2, 10, 20, 30, 50 tabletas en blíster de aluminio-folio  
PVC/LDPE/PVDC transparente  
Es posible que no se encuentren todas las presentaciones en el mercado.

### 6.6 Precauciones especiales para su disposición

Cualquier producto que no se utilice o material de desecho deberá eliminarse de acuerdo con los requerimientos legales.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (MAH)

GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.; Bogotá, Colombia

## 8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN PARA COMERCIALIZACIÓN

Adorlan® tabletas de 25 mg/25 mg  
INVIMA 2015M-0011548-R1. Medicamento de venta bajo fórmula médica.

Adorlan® Forte tabletas de 50 mg/50 mg

**Referencia(s)**    **Clasificación<sup>1</sup>**

INVIMA 2023M-0018389-R1. Medicamento de venta bajo fórmula médica.

**9. FABRICANTE**

TECNANDINA S.A., Quito-Ecuador.

**10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2022