1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

OGMATIN®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Paracetamol, Tramadol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Cada tableta contiene:

Paracetamol	325 mg
Clorhidrato de Tramadol	37.5 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

OGMATIN® está indicado como analgésico para el manejo del dolor moderado a severo, agudo y crónico.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

Farmacocinética: Tramadol se administra como racemato, ambas formas [–] y [+] de tramadol y la forma M1 se detectan en la circulación. En la tabla 1 se muestra la farmacocinética de paracetamol y tramadol plasmático después de la administración oral de una tableta de paracetamol/tramadol. Aun cuando tramadol se absorbe rápidamente, su absorción es más lenta y su vida media es más prolongada que la de paracetamol.
Después de la administración de una dosis oral única de una tableta de paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg), las concentraciones plasmáticas máximas de 64.3/55.5 ng/ml de [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4.2 µg/ml de paracetamol, se alcanzan después de 1.8 horas y 0.9 horas, respectivamente. La vida media de eliminación promedio t½ es de 5.1/4.7 horas para [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y de 2.5 horas para paracetamol.
En estudios de farmacocinética de paracetamol/tramadol con dosis oral simple y múltiple en voluntarios, mostraron que no hay interacciones significativas entre paracetamol y tramadol.

Tabla 1. Resumen de la media (± DE) de los parámetros farmacocinéticos de los enantiómeros de tramadol [(+) y (–)], la forma M1 y paracetamol después de una dosis oral simple de una tableta de paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) en voluntarios.

Parámetro[a]	(+)-Tramadol		(–)-Tramadol		(+)-M1		(–)-M1		Paracetamol	
C_{max}(ng/ml)	64.3	(9.3)	55.5	(8.1)	10.9	(5.7)	12.8	(4.2)	4.2	(0.8)

T_{max} (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)
$t_{½}$ (h)	5.1	(1.4)	4.7	(1.2)	7.8	(3.0)	6.2	(1.6)	2.5	(0.6)

[a] **Para paracetamol, C_{max} medido como µg/mL.**

Absorción: La biodisponibilidad media absoluta del clorhidrato de tramadol es de aproximadamente 75% después de una dosis única de 100 mg. Las concentraciones plasmáticas medias máximas de tramadol racémico y M1 se obtienen a las 2 y 3 horas, respectivamente, después de la administración en adultos sanos.
La absorción oral de paracetamol después de la administración de paracetamol/tramadol es rápida, casi total y ocurre -principalmente- en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se dan dentro de la primera hora y no se ven afectadas por la coadministración con tramadol.
Efecto de los alimentos: La administración oral de paracetamol/tramadol con alimentos no afecta significativamente la velocidad de absorción, por lo tanto, paracetamol/tramadol se puede administrar sin importar si se acompaña con los alimentos.
Distribución: Después de una dosis intravenosa de 100 mg, el volumen de distribución de tramadol fue de 2.6 y 2.9 L/kg en hombres y mujeres, respectivamente. La unión de tramadol a proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente de 20%.
Paracetamol se distribuye ampliamente en todos los tejidos del cuerpo, excepto en grasa. El volumen aparente de distribución es de 0.9 L/kg.
Una porción relativamente pequeña (~20%) de paracetamol se une a proteínas plasmáticas.
Metabolismo: En estudios los perfiles de concentraciones plasmáticas de tramadol y su metabolito M1 se midieron en las siguientes dosis de paracetamol/tramadol en voluntarios y no mostraron cambios significativos comparados con la dosis de tramadol solo (Tabla 2). Tramadol se metaboliza extensamente después de su administración oral.

Tabla 2. Resumen de propiedades farmacocinéticas de tramadol y su metabolito M1 (O-desmetil tramadol) después de dosis sencillas o multidosis y de tramadol después de dosis intravenosas o intramusculares sencillas en voluntarios adultos sanos

Parámetro	Oral (n = 18)				Intravenoso (n = 12)	Intramuscular (n = 12)
	Dosis única 100 mg		Multidosis 100 mg [b]		Dosis única 50 mg	Dosis única 50 mg
	Tramadol	M1	Tramadol	M1		
C_{max}(µg/L)	308	55	592	110	347.4	193
T_{max} (h)	1.6	2.97	2.25	2.43	NR	0.75
ABC¥(µg/L• h)	2649	722	3679	835	1556	1582

t½¥ (h)	5.64	6.69	6.71	6.98	5.5	5.5
CL_T (L/h)	NR	NR	NR	NR	34.8	35.7
CL_R (L/h)	6.6	11.3	4.38	8.04	NR	NR
Vd (L)	NR	NR	NR	NR	262	261

[a] Administrado como una infusión intravenosa por 30 minutos. **[b] Tramadol 100 mg, 4 veces al día por 1 semana.** **C_{max}: Concentración plasmática máxima.** **T_{max}: Tiempo para alcanzar la $C_{máx}$** **ABC¥: Área bajo la curva de concentración plasmática sobre tiempo cero a infinito.**	**t½¥: Vida media de eliminación terminal.** **CL_T: Depuración total.** **CL_R: Depuración renal.** **Vd: Volumen de distribución.** **NR: Valor no reportado.**

Se demostró en dichos estudios que aproximadamente 30% de la dosis se excreta en orina sin cambios, mientras que 60% de la dosis se excreta como metabolitos. Las principales rutas metabólicas parecen ser N- y O-desmetilación y glucuronidación o sulfatación en el hígado. Tramadol se metaboliza extensamente por diferentes rutas que incluyen CYP2D6.

Después de una dosis oral de tramadol, las concentraciones plasmáticas fueron 20% mayores en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores rápidos, mientras que las concentraciones de M1 fueron 40% menores.

Paracetamol es metabolizado principalmente en hígado e involucra tres rutas primordiales separadas: a) unión a glucurónido, b) unión con sulfatos y c) oxidación vía el citocromo P-450, con función mixta de ruta de enzima oxidasa, para formar un metabolito reactivo intermedio que se une con glutatión y se metaboliza más adelante para formar cisteína y ácido mercaptopurínico. Las principales isoenzimas de P-450 involucradas parecen ser CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A4 en rutas adicionales.

En adultos, la mayor parte de paracetamol se une con ácido glucurónico y en un menor grado con sulfato. Estos metabolitos derivados de glucurónido, sulfato y glutatión carecen de actividad biológica. En prematuros, recién nacidos y niños, la unión a sulfatos es la que predomina.

Eliminación: Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. La vida media de eliminación plasmática de tramadol racémico y M1 es de aproximadamente 6 y 7 horas, respectivamente. Con dosis múltiples, la vida media de eliminación de tramadol racémico se incrementó aproximadamente de 6 a 7 horas.

La vida media de paracetamol es de 2 a 3 horas en adultos. Es un poco menor en niños y un poco mayor en neonatos y en pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente por la formación de glucurónido y sulfato, unidos de una manera dosis-dependiente. Menos de 9% de paracetamol se excreta sin cambio en la orina.

Farmacodinamia: Tramadol es un compuesto analgésico de acción central. Se conocen dos mecanismos de acción: unión de un metabolito M1 a receptores μ-opioides e inhibición débil de la recaptura de norepinefrina y serotonina.

Paracetamol es otro analgésico de acción central. A pesar de que el lugar exacto y el mecanismo de acción analgésica no están definidos claramente, parece que produce analgesia debido a la elevación del umbral del dolor.

El mecanismo potencial puede incluir la inhibición del canal de óxido nítrico mediado por la variedad de receptores neurotransmisores que incluyen el N-metil-D aspartato y Sustancia P.

Al evaluar un modelo animal estándar, la combinación de paracetamol y tramadol muestra un efecto sinérgico. Cuando paracetamol y tramadol se administraron en conjunto, se necesitó una cantidad significativamente menor de cada medicamento para producir el efecto analgésico deseado, mayor al esperado si sus efectos fueran únicamente aditivos.
Tramadol alcanza su actividad máxima de 2 a 3 horas con efecto analgésico prolongado. Su combinación con paracetamol actúa rápidamente y provee beneficio sustancial a los pacientes, comparado con la utilización por separado de cada medicamento.

6. CONTRAINDICACIONES.

Paracetamol/tramadol no se debe administrar a pacientes que previamente hayan demostrado hipersensibilidad a tramadol, paracetamol, cualquier otro componente de paracetamol/tramadol o a opioides.

También está contraindicado en caso de intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o fármacos psicotrópicos.

Paracetamol/tramadol no se debe coadministrar a pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o a quienes los hayan tomado durante los últimos 14 días.

Embarazo y Lactancia.

No se administre a menores de 16 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES.

No debe excederse la dosis y tiempo recomendada de paracetamol/tramadol.
Paracetamol/tramadol no debe coadministrarse con otros productos que contengan tramadol o paracetamol.

Convulsiones: Se han reportado casos de convulsiones en pacientes que recibían tramadol dentro de las dosis recomendadas. Reportes postcomercialización indican que el riesgo de convulsiones se incrementa con el uso de dosis superiores al rango recomendado. El uso concomitante de tramadol incrementa el riesgo de convulsiones en pacientes bajo tratamiento con: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (antidepresivos SSRI o anorexigénicos), antidepresivos tricíclicos (TCA's) y otros compuestos tricíclicos (ciclobenzaprina, prometazina, etc.) u opioides.
La administración de tramadol puede favorecer el riesgo de eventos convulsivos en pacientes que toman inhibidores de la MAO, neurolépticos u otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.
El riesgo de convulsiones también se puede incrementar en pacientes con epilepsia, aquellos con antecedentes de convulsiones o en pacientes con riesgo conocido de convulsiones (tales como traumatismo craneoencefálico, desórdenes metabólicos, síndrome de abstinencia por alcohol o drogas e infecciones del SNC). En caso de sobredosis con tramadol, la administración de naloxona puede incrementar el riesgo de crisis convulsivas.

Reacciones anafilactoides: Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides a la codeína y otros analgésicos de acción central pueden tener mayor probabilidad de presentarlas; por lo tanto, no deben recibir paracetamol/tramadol.

Depresión respiratoria: Administre paracetamol/tramadol con precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administran grandes dosis de tramadol junto con medicamentos anestésicos

o alcohol, puede producirse depresión respiratoria. Trate esos casos de manera similar a una sobredosis. Si se debe administrar junto con naloxona, hágalo con cautela, ya que puede causar crisis convulsivas.

Depresivos del SNC: Paracetamol/tramadol debe utilizarse con precaución y a dosis bajas cuando se administra a pacientes bajo tratamiento con depresores del SNC como alcohol, opioides, agentes anestésicos, fenotiacinas, tranquilizantes o sedantes hipnóticos.

Incremento de la presión intracraneal o traumatismo craneoencefálico: Paracetamol/tramadol debe utilizarse con precaución en pacientes con incremento de la presión intracraneal o traumatismo craneoencefálico.

Pacientes con dependencia a opiáceos: Paracetamol/tramadol no debe utilizarse en pacientes con dependencia a opiáceos. Tramadol ha demostrado que reinicia la dependencia física en algunos pacientes que previamente dependían de otros opioides.

Alcohol: Los pacientes con alcoholismo crónico pueden tener mayor riesgo de toxicidad hepática con el uso excesivo de paracetamol; sin embargo, estos reportes son muy raros. Los reportes generalmente involucran casos en alcohólicos crónicos con cuadros severos, dosis de paracetamol que generalmente exceden la dosis recomendada e involucran una sobredosis sustancial. Los especialistas deben prevenir a los pacientes, que regularmente consumen grandes cantidades de alcohol, de que no excedan la dosis recomendada de paracetamol/tramadol.

Abstinencia: Se ha reportado que pueden ocurrir síntomas de abstinencia si paracetamol/tramadol es descontinuado de forma abrupta. Con muy poca frecuencia se han reportado casos de ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesia, *tinitus* y síntomas atípicos del sistema nervioso central, con la repentina interrupción del tratamiento con tramadol. La experiencia clínica sugiere que los síntomas de abstinencia se pueden aliviar al disminuir la dosis gradualmente.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) e inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS): Use paracetamol/tramadol con precaución en pacientes que estén tomando inhibidores de la MAO. El uso concomitante de tramadol e inhibidores de la MAO o IRS aumenta el riesgo de eventos adversos, incluyendo crisis convulsivas y síndrome serotoninérgico.

Enfermedad renal: El uso de paracetamol/tramadol no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal. En pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min, se recomienda un intervalo entre dosis de paracetamol/tramadol que no exceda de 2 mg/kg/dosis de solución cada 12 horas (no exceder de 2 tabletas c/12 horas).

Enfermedad hepática: No se recomienda el uso de paracetamol/tramadol en pacientes con daño hepático severo.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinaria: Paracetamol/tramadol puede afectar las capacidades físicas o mentales necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como manejar u operar maquinaria.

Debe buscarse ayuda de emergencia, si se sospecha de una sobredosis, aun cuando los síntomas no sean aparentes; los tratamientos iniciados después de 24 horas de una sobredosis pueden no ser efectivos para prevenir daño hepático o incluso la muerte.

Uso de tramadol y otros opiáceos, en niños menores de 16 años: Derivado de la falta de información al no contar con estudios controlados y aleatorizados, solo se tiene la experiencia de las Agencias Regulatorias Internacionales más importantes, donde se ha recabado reportes de reacciones adversas raras o poco frecuentes por alteraciones en el patrón respiratorio, respiración lenta o difícil, e incluso la muerte con el uso de Tramadol; el riesgo parece aumentar en niños menores de 12 años; por lo que estas agencias restringen su uso en menores de 16 años de edad.

8. PRECAUCIONES Y RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

No se use durante el embarazo y la lactancia. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas por lo que el uso durante el embarazo no está bien establecido. Se ha demostrado que tramadol cruza la barrera placentaria.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Las siguientes se presentan por su frecuencia (MedDRA, 2004), y las definiciones utilizadas son: Muy común (≥1/10) Común (≥1/100, < 1/10), poco común (≥1/1,000, <1/100), rara (≥1/10,000, <1/1,000); muy rara vez (<1/10,000), Caso Aislado (< 3 casos) o Frecuencia desconocida: no puede calcularse con los datos disponibles:

SOC	**Muy común (≥ 1/10) 10% o mas**	**Común (≥ 1/100; < 1/10) 1-10%**	**Poco común (≥ 1/1000; < 1/100) 0.1-1%**	**Raro (≥ 1/10000; < 1/1000) 0.01-0.1%**	**Muy raro (<1/10000), Caso aislado (< 3 casos reportados), Frecuencia desconocida.**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.			Anemia, granulocitopenia.		Elevación de los tiempos de protrombina.
Trastornos cardiacos.			Arritmia, palpitaciones, taquicardia.		
Trastornos vasculares.			Hipertensión, hipertensión agravada, hipotensión	Hipotensión ortostática.	
Trastornos del oído y del laberinto.	Vértigo.		Tinnitus.		
Trastornos oculares.			Alteraciones de la visión.	Miosis, midriasis.	
Trastornos gastrointestinales.	Náuseas.	Xerostomía, vómito, dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia.	Disfagia, edema de la lengua, melena.		

SOC	Muy común (≥ 1/10) 10% o mas	Común (≥ 1/100; < 1/10) 1-10%	Poco común (≥ 1/1000; < 1/100) 0.1-1%	Raro (≥ 1/10000; < 1/1000) 0.01-0.1%	Muy raro (<1/10000), Caso aislado (< 3 casos reportados), Frecuencia desconocida.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.		Astenia, fatiga, bochornos.	Dolor en el pecho, rigidez, síncope, síndrome de abstinencia.		
Trastornos hepatobiliares.			Alteraciones en las pruebas de función hepática.	Hepatitis.	
Trastornos del sistema inmunológico.				Anafilaxia, urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.			Disminución de peso.		Hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso.	Somnolencia.	Cefalea, temblor.	Ataxia, convulsiones, hipertonía, migraña, migraña agravada, contracciones musculares involuntarias, parestesia, estupor.	Disfunción cognitiva, Síndrome serotoninérgico, delirium, alteraciones del habla.	Alteraciones del movimiento.

SOC	Muy común (≥ 1/10) 10% o mas	Común (≥ 1/100; < 1/10) 1-10%	Poco común (≥ 1/1000; < 1/100) 0.1-1%	Raro (≥ 1/10000; < 1/1000) 0.01-0.1%	Muy raro (<1/10000), Caso aislado (< 3 casos reportados), Frecuencia desconocida.
Trastornos psiquiátricos.		Anorexia, ansiedad, confusión, euforia, insomnio, nerviosismo.	Amnesia, despersonalización, depresión, abuso de drogas, labilidad emocional, alucinaciones, impotencia pesadillas pensamientos anormales,	Tendencia suicida.	

			paranoia.		
Trastornos renales y urinarios.			Albuminuria, oliguria, retención urinaria, anormalidad en la micción.	Aumento de creatinina.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Disnea.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.		Prurito, mayor sudoración.	Rash o erupción cutánea.		

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Inhibidores de la MAO y de la recaptura de serotonina: La interacción con los inhibidores de la MAO ha sido reportada para algunos fármacos de acción central, debido a la interferencia con los mecanismos de detoxificación.

Carbamazepina: La administración concomitante de paracetamol/tramadol y carbamazepina puede causar disminución considerable en las concentraciones de tramadol y M1. Los pacientes que toman carbamazepina pueden experimentar un efecto analgésico significativamente reducido de tramadol.

Quinidina: Tramadol se metaboliza a M1 por CYP2D6. La quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima, por lo que la administración concomitante de quinidina y tramadol incrementa la concentración de tramadol. Las consecuencias clínicas de estos resultados no se conocen.

Compuestos parecidos a warfarina: La evaluación periódica de los tiempos de protrombina debe hacerse cuando paracetamol/tramadol y estos agentes se administren de manera conjunta, debido a los reportes de incremento de INR en algunos pacientes.

Inhibidores de CYP2D6: Los estudios de interacción in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que la administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tales como fluoxetina, paroxetina y amitriptilina puede dar como resultado cierta inhibición del metabolismo de tramadol.

11. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

Paracetamol/tramadol ha sido relacionado con anemia y granulocitopenia. Se han reportado alteraciones de laboratorio como elevación de la creatinina con el uso de tramadol. La vigilancia postcomercialización de tramadol ha revelado alteraciones raras de efecto tipo warfarina, incluyendo elevación en los tiempos de protrombina.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

No se observaron efectos teratogénicos relacionados con el uso del medicamento en la progenie de ratas tratadas oralmente con la combinación de tramadol y paracetamol.

El medicamento mostró tener efecto embriotóxico y fetotóxico en ratas a una dosis materna (50/434 mg/kg) 8.3 veces el máximo de la dosis utilizada en humanos, pero no teratogénico a este nivel de dosis.

La toxicidad embrionaria y fetal consistió en la disminución del peso fetal e incremento en el número de costillas. Dosis tóxicas maternas menores y menos severas (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) no produjeron toxicidad embrionaria o fetal.

No se cuenta con suficiente información de estudios en animales o de laboratorio sobre la combinación tramadol/paracetamol para evaluar la carcinogénesis, mutagénesis o efecto sobre la fertilidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Vía de administración: Oral.

OGMATIN® se debe administrar de la siguiente manera:

Adultos (mayores de 16 años): La dosis recomendada para **OGMATIN®** es de 1 a 2 tabletas cada 4 a 6 horas, de acuerdo con la respuesta para el alivio del dolor, hasta un máximo de 8 tabletas por día.

Algunos pacientes se pueden beneficiar de una dosis inicial de titulación con **OGMATIN®** 18.75 mg/162.5 mg, cada 4 a 6 horas para mejorar la tolerabilidad.

OGMATIN® puede ser administrado con los alimentos.

El tratamiento del dolor a largo plazo con **OGMATIN®** debe iniciarse con 1 tableta/día y ajustarse cada tres días con incrementos de 1 tableta, si es bien tolerado, hasta llegar a 4 tabletas (150 mg de tramadol/1300 mg de paracetamol) por día.

Posteriormente **OGMATIN®** puede ser administrado cada 6-8 horas hasta un máximo de 8 tabletas por día, según se requiera. Basados en la experiencia con HCL de tramadol, uno de los componentes del **OGMATIN®**, se recomienda la dosis de ajuste que resulte en menor índice de interrupción del tratamiento.

Pacientes pediátricos (menores de 16 años): La seguridad y eficacia de **OGMATIN®** no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Ancianos: No se han encontrado diferencias globales respecto a la seguridad o farmacocinética entre adultos ≥ 65 años y adultos jóvenes.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

Paracetamol/tramadol es un producto combinado.
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 en las primeras 24 horas posteriores a una sobredosis de paracetamol son: anorexia, náusea, vómito, malestar, palidez y diaforesis.

Experiencia en humanos:

Tramadol: Las consecuencias potenciales serias de una sobredosis de tramadol son depresión respiratoria, letargia, coma, convulsiones, paro cardiaco e incluso muerte, sobre todo en menores de 16 años de edad. Cuando se está tratando una sobredosis de paracetamol/tramado se debe prestar especial atención al mantenimiento de una ventilación adecuada junto con un tratamiento general de soporte.

En experimentos en animales, a los que se provocaron convulsiones administrando tramadol a dosis tóxicas, se evitaron convulsiones con la administración de barbitúricos o benzodiazepinas pero se incrementaron con naloxona. La administración de naloxona no cambió la letalidad de una sobredosis en ratones. Con base en la experiencia con tramadol, no se espera que la hemodiálisis ayude en una sobredosis, ya que sólo remueve menos de 7% de la dosis administrada en un periodo de diálisis de 4 horas.

Paracetamol: Una sobredosis masiva de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes. Los primeros síntomas de sobredosificación potencialmente hepatotóxica pueden incluir: irritabilidad gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómito, malestar, anemia y diaforesis. La evidencia clínica y de laboratorio de toxicidad hepática no es aparente hasta las 48 a 72 horas.

En una sobredosis de paracetamol, la necrosis hepática potencialmente fatal es el efecto adverso más serio. También pueden ocurrir necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y trombocitopenia.

Rara vez se ha reportado toxicidad hepática en adultos con sobredosis aguda de menos de 7.5 a 10 gramos o fatalidades con menos de 15 gramos.

La experiencia clínica sugiere que los niños son menos susceptibles a daño hepático que los adultos; sin embargo, la dosis tóxica mínima para niños es 150 mg/kg de peso corporal.

Tratamiento: Una sobredosis simple o múltiple con paracetamol/tramadol puede ser una sobredosis potencialmente letal por lo que se recomienda acudir con un experto.

Aunque naloxona revertirá algunos de los síntomas causados por sobredosis con tramadol, el riesgo de crisis convulsivas también se incrementa con su administración. Con base en la experiencia con tramadol, la hemodiálisis no se recomienda en el tratamiento de la sobredosis, debido a que remueve menos del 7% de la dosis administrada en un periodo de 4 horas de diálisis.

El tratamiento inmediato incluye soporte de la función cardiorrespiratoria y medidas para reducir la absorción del medicamento. Se debe inducir el vómito mecánicamente o con ipecacuana, si el paciente está alerta (con reflejos laríngeos y faríngeos adecuados). Después para el vaciamiento gástrico, se debe administrar carbón activado vía oral (1 g/kg). La primera dosis se debe acompañar con un catártico apropiado. Si se utilizan repetidas dosis, el catártico puede incluirse con dosis alternadas como sea necesario.

La hipotensión generalmente es hipovolémica y debe responder a los fluidos. Se deberán utilizar medidas de soporte y de vasopresión como se indica. En el paciente inconsciente se debe insertar un tubo endotraqueal antes del lavado gástrico y cuando sea necesario proveer respiración asistida. Se debe prestar cuidadosa atención para mantener la ventilación pulmonar adecuada.

En adolescentes y adultos, sin importar la cantidad de paracetamol reportada en la ingesta, administre acetilcisteína inmediatamente si sólo han pasado 24 horas o menos desde el reporte de la hora de ingestión.

Si no pueden conocerse los niveles mediante una prueba y la ingestión aproximada de paracetamol excede los 7.5 a 10 g en adultos o 150 mg/kg en niños, debe iniciarse la administración de N-acetilcisteina y continuarse durante el curso completo de la terapia.

No espere hasta tener los resultados de los niveles en plasma de paracetamol para iniciar el tratamiento con acetilcisteína. En cuanto sea posible deberá obtener un examen de paracetamol en plasma, pero no antes de 4 horas después de la ingesta.

Si los niveles plasmáticos están por arriba de la línea baja de tratamiento en el nomograma de sobredosis de paracetamol, se debe continuar con la terapia de acetilcisteína. Se deben realizar estudios de función hepática al inicio y repetirse en intervalos de 24 horas.

Si se presenta hipoprotrombinemia durante la sobredosis de paracetamol, administre vitamina K intravenosa.
En niños, la ingesta máxima potencial se puede estimar más fácilmente. Si se ingirió una cantidad mayor a 150 mg/kg o desconocida, obtenga los niveles plasmáticos de paracetamol. Se debe contar con estos niveles lo más pronto posible, pero no antes de 4 horas después de la ingesta.

Si los niveles plasmáticos se encuentran por arriba del límite inferior del tratamiento del nomograma de sobredosis de paracetamol, se debe iniciar la administración de acetilcisteína y continuarse durante toda la terapia.

Si no existe la posibilidad de realizar estudios de los niveles plasmáticos de paracetamol, y se estima que la ingesta del mismo excede 150 mg/kg se debe iniciar la administración de acetilcisteína y continuarse durante toda la terapia.

15. PRESENTACIONES.

Caja de cartón con 3, 10, 20, 30 ó 40 **tabletas** con 325 mg/ 37.5 mg

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO.

Consérvese la caja bien cerrada a no más de 30 °C y en un lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.
No se use en pacientes con antecedentes de convulsiones.
No se use en pacientes con antecedentes de farmacodependencia.
No se use durante el embarazo y la lactancia.
No se use en menores de 16 años.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Este producto puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.
No se administre este medicamento si usted es alérgico a cualquiera de sus componentes.
Consérvese a no más de 30°C.
En caso de presentar alguna sospecha de reacción adversa al medicamento, favor de reportarla a los correos:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@siegfried.com.mx o al teléfono 800-800-22-55.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.
Calle 2 No. 30, Fracc. Industrial Benito Juárez,
C.P.76120, Querétaro, Querétaro, México

19. NÚMERO DE REGISTRO.

Reg. No. 164M2019 SSA IV
® Marca Registrada