

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

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 mecanis-mos 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 mu. 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 mu.

La analgesia producida por Tramadol es solo parcialmente antagonizada por el antagonista opioide naloxo-na, 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 clara-mente 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 produ-cen 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 por 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 plasmá-ticas 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 cualquier 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 t1/2 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 combi-nado 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 (4,7)	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 (64)				
t½ (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, respec-tivamente, luego de la dosis en adultos sanos.

La absorción oral del Paracetamol después de la administración de CloQ® PLUS es rápida y casi com-pleta, 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 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 cir-cunstancia, se debe administrar CloQ® PLUS durante un período más prolongado que el estrictamen-te 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 necesa-ria 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 adminis-tración 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 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 t1/2 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 combi-nado 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 (4,7)	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 (64)				
t½ (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.

ción plasmática de Tramadol y M1 racémicos son aproximadamente de seis a siete horas, respectiva-mente. La vida media de eliminación plasmática del Tramadol racémico aumentó de aproximadamen-te seis horas a siete horas con la dosificación múltiple de CloQ® PLUS. La vida media de Tramadol 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 clí-nica 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, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas. CloQ® PLUS no debería ser admni-strado 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), antide-presivos 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 convulsio-nes. 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.

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 signifi-cativamente 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 máxi-ma 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 cir-cunstancia, se debe administrar CloQ® PLUS durante un período más prolongado que el estrictamen-te 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 necesa-ria 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 adminis-tración 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).

Reacciones anafilácticas. Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas 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 mane-ra que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, usar con precaución ya que puede pre-cipitar las convulsiones.

Uso con depresores del SNC. CloQ® / CloQ® PLUS debe utilizarse con precaución y en menores do-sis 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 opioides.

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 tratamiento

30 ml/min), la dosis se debe aumentar cada 12 horas. Como Tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodíalisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-díalisis 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 formu-lación. Primer trimestre del embarazo y período de lactancia. Intoxicación aguda, por alcohol, hipnóti-cos, 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 aminoói-dasa (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 hipersensibili-dad 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 admni-strado 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), antide-presivos 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 convulsio-nes. 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 anafilácticas. Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas 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 mane-ra que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, usar con precaución ya que puede pre-cipitar las convulsiones.

Uso con depresores del SNC. CloQ® / CloQ® PLUS debe utilizarse con precaución y en menores do-sis 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 opioides.

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 tratamiento

30 ml/min), la dosis se debe aumentar cada 12 horas. Como Tramadol es sólo eliminado muy lentamente por hemodíalisis o por hemofiltración, por lo general no se requiere una administración post-díalisis 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 formu-lación. Primer trimestre del embarazo y período de lactancia. Intoxicación aguda, por alcohol, hipnóti-cos, 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 aminoói-dasa (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 hipersensibili-dad 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 admni-strado 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), antide-presivos 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 convulsio-nes. 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 anafilácticas. Los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas 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 mane-ra que una sobredosis. De ser necesario administrar naloxona, usar con precaución ya que puede pre-cipitar las convulsiones.

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 cróni-co 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 sobreeso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas tales como 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 cautelosamente 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, norfloxacina, amitriptilina y quinidina, puede determinar aumentos en la concentración de Tramadol y disminución en las con-centraciones 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.

Abuso y dependencia. Puede producir dependencia física y psíquica. En el tratamiento del dolor cróni-co 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 sobreeso de fármacos, no puede descartarse la aparición de dependencia, la cual puede manifestarse principalmente por síntomas tales como 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 cautelosamente 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.</