

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

<http://www.osanet.euskadi.net>
(profesionales)

Nº 93-2004

TRAMADOL+PARACETAMOL (37,5/325 mg)

Nombre Comercial y presentación:

ZALDIAR® (Lab. Grünenthal)
20 comprimidos (6,43 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica

Fecha de evaluación: Julio 2004

Fecha de comercialización:

Mayo 2004

Procedimiento de autorización:

Reconocimiento mutuo

Calificación: NO APORTA NADA NUEVO



La nueva especialidad farmacéutica no aporta ventajas frente a otras especialidades disponibles en el mercado.

Una vez realizada la evaluación de **TRAMADOL+PARACETAMOL** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Continuar utilizando la asociación codeína+paracetamol cuando se requiera un analgésico de Clase II en la escala analgésica de la OMS, ya que la asociación tramadol+paracetamol no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad, pauta de administración ni coste.

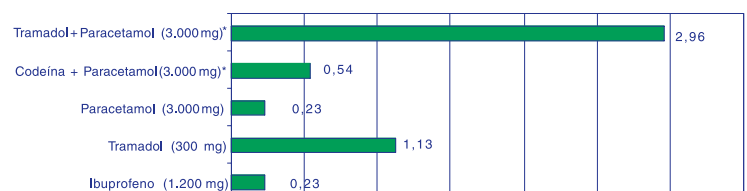
- La asociación tramadol+paracetamol (37,5/325 mg) (T+P), ha sido recientemente autorizada en nuestro país para el tratamiento sintomático del dolor moderado o intenso en caso de respuesta insuficiente a paracetamol o AINE en monoterapia.
- Las evidencias comparativas disponibles han mostrado para T+P una eficacia similar a ibuprofeno y la asociación codeína+paracetamol (30/300 mg) (C+P) en el tratamiento del dolor agudo. En el dolor agudo tras cirugía odontológica ha presentado una acción analgésica algo más prolongada pero de igual intensidad que cada uno de sus componentes en monoterapia.
- En el tratamiento del dolor crónico, en el único ensayo comparativo de T+P frente a C+P en pacientes con dolor lumbar, dolor asociado a artrosis o ambos, no se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia analgésica.
- Su perfil de seguridad ha sido comparable al de C+P, sin diferencias significativas en cuanto a incidencia total de efectos adversos, si bien la somnolencia y el estreñimiento fueron significativamente menos frecuentes con T+P. Por el contrario, el riesgo de interacciones medicamentosas es mucho mayor.
- El coste comparativo de T+P frente a C+P es más de 5 veces superior.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos

Posibilidades de calificación:

Interesante	★ ★ ★
Aporta algo	★ ★
Aporta en situaciones concretas	★
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

COSTE/DDD (€)



* Para el cálculo del coste/DDD de las asociaciones T+P y C+P, se ha utilizado la DDD de Paracetamol (3.000 mg).

INDICACIONES APROBADAS

Tramadol+Paracetamol (T+P) está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso, en caso de respuesta insuficiente a paracetamol (P) o a AINE en monoterapia.

Está **contraindicado** en:

- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Pacientes en tratamiento con IMAO o que los han recibido en las dos últimas semanas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada con tratamiento.

MECANISMO DE ACCIÓN

T y su metabolito desmetilado actúan como agonistas opioides puros, ejerciendo su acción analgésica por un mecanismo dual: unión a los receptores opiáceos μ principalmente, y bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Se desconoce el mecanismo concreto de la acción analgésica de P, pudiendo implicar efectos centrales, así como bloqueo de la síntesis de prostaglandinas.

FARMACOCINÉTICA

Aunque T se absorbe rápidamente tras su administración, su absorción es más lenta (y la semivida más larga) que la de P.

Tras una administración oral única de un comprimido de T+P (37,5/325 mg), se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas al cabo de 1,8 h (T) y 0,9 h (P). Las semividas de eliminación son de 5,1/4,7 h (para las dos formas racémicas de T) y 2,5 h (P). La unión a proteínas plasmáticas de T+P es de un 20%. T se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor de un 30% de la dosis se excreta intacto en orina, y un 60% en forma de metabolitos. P se metaboliza fundamentalmente en el hígado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y adolescentes > 12 años: Se recomienda una dosis inicial de 75/650 mg (dos comprimidos); en caso de necesidad pueden administrarse dosis adicionales según la intensidad y la respuesta obtenida, sin superar los 8 comprimidos/día y con un **intervalo entre dosis de al menos 6 horas**.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse ni masticarse. Pueden administrarse con o sin comidas.

EFICACIA CLÍNICA

En dolor agudo: dos metaanálisis recogen los resultados de varios ensayos clínicos no publicados, en los que se evaluó la eficacia de una dosis única de T+P (75/650 mg) frente a: placebo, ibuprofeno (400 mg), P (650 mg) y T (75 mg) en el tratamiento del **dolor agudo tras intervención dental**. La asociación T+P no fue más eficaz que ibuprofeno, y respecto a cada uno de sus componentes (T y P) prolonga la duración del efecto analgésico pero no su intensidad.

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, multicéntrico, realizado en 305 pacientes con **dolor agudo postquirúrgico**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre las asociaciones T+P (37,5/325 mg) y C+P (30/300 mg).

En dolor crónico: no se dispone de ensayos comparativos de la asociación T+P frente a cada uno de sus componentes por separado. Dos estudios han mostrado la eficacia de T+P frente a placebo como terapia adicional en pacientes con artrosis en los que no se conseguía controlar adecuadamente el dolor con AINE clásicos o con COX-2.

Sólo se dispone de un ECA comparativo frente a la asociación C+P (30/300 mg), en 462 pacientes con dolor dorso-lumbar, dolor asociado a artrosis, o ambos, en los que se evaluó la intensidad y el alivio del dolor utilizando las escalas SPID y TOTPAR. No se observaron

diferencias significativas en cuanto a eficacia e incidencia total de efectos adversos.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM)

Los efectos adversos más frecuentes (>10%) de T+P fueron: náuseas, mareo, somnolencia, estreñimiento, cefaleas y vértigo. Asociados al uso de T se han descrito: hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular. Ocasionalmente (<0,1%) reacciones alérgicas y anafilaxia, cambios del apetito, debilidad motora, y depresión respiratoria. Al suspender el tratamiento pueden producirse síntomas de abstinencia. La incidencia de efectos adversos asociados a P es baja, describiéndose algunos casos de hipersensibilidad y discrasias sanguíneas. En el único ECA comparativo de T+P frente a C+P en dolor crónico, la incidencia global de efectos adversos fue comparable, aunque la somnolencia y el estreñimiento fueron más frecuentes en el grupo C+P.

Advertencias y precauciones

- No se recomienda T+P en insuficiencia respiratoria grave.
- Precaución en pacientes dependientes de opioides, con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, con problemas que afecten a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.
- La sobredosis de P puede causar toxicidad hepática.
- T puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas.
- Se deberá evitar la utilización de T durante las fases de anestesia superficiales.

Utilización en situaciones especiales

- No se recomienda su uso en menores de 12 años.
- **Insuficiencia renal:** no se recomienda su uso en insuficiencia renal grave. En insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación a 12 horas.
- **Insuficiencia hepática:** contraindicado en insuficiencia hepática grave. En casos moderados se considerará cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis.
- **Embarazo y lactancia:** la asociación no debe ser utilizada, debido a que contiene T.

Interacciones

- Alcohol: aumenta el efecto sedante.
- Carbamazepina y otros inductores enzimáticos: riesgo de reducción de la eficacia y la duración de acción de T.
- Agonistas-antagonistas opioides: disminución del efecto analgésico, con riesgo de síndrome de abstinencia. No se recomienda el uso concomitante con T+P.
- ISRS y triptanes: riesgo de síndrome serotoninérgico.
- Otros derivados opioides: aumento del riesgo de depresión respiratoria.
- Otros depresores del SNC: aumento de la depresión central.
- Warfarina: aumentos del INR. Se recomiendan controles periódicos del tiempo de protrombina.
- Medicamentos que reducen el umbral convulsivo (bupropion, ISRS, antidepresivos tricíclicos, neurolepticos): aumento del riesgo de convulsiones.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La monoterapia con paracetamol o con AINE constituye el tratamiento de elección del dolor agudo o crónico, y como alternativa en caso de respuesta insuficiente, la asociación paracetamol+codeína, que cuenta con amplia experiencia clínica, sin que hasta el momento se hayan detectado problemas de seguridad relevantes.

No parece que la asociación tramadol+paracetamol aporte ninguna ventaja sustancial en términos de eficacia frente a ibuprofeno, y sólo prolonga ligeramente el efecto analgésico de paracetamol, sin modificar su intensidad. Tampoco se ha mostrado más eficaz que la asociación codeína+paracetamol en el tratamiento del dolor agudo o crónico. En términos de seguridad, no parece presentar ventajas significativas sobre codeína+paracetamol, observándose sólo para la somnolencia y el estreñimiento una frecuencia significativamente menor. Por el contrario, su potencial de interacciones y su coste son mucho más elevados.

Cómite de Redacción:

Íñigo Aizpurua, Elena Alustiza, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloqueigui, Isabel Porras, Juan Salgado, Luisa Ugedo.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de todos los interesados en: <http://www.osa-net.euskadi.net>. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.