

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

IPP - A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

VALGION® CLT

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

CLONIXINATO DE LISINA/TRAMADOL

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Solución (Inyectable)

Formulación: La ampolleta contiene:

Clonixinato de lisina	62.5 mg
Clorhidrato de tramadol	12.5 mg
Vehículo cbp	3 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VALGION® CLT (F.F. SOLUCIÓN), está compuesto por la combinación de un analgésico antiinflamatorio no esteroide (AINE) Clonixinato de lisina (62.5 mg) y un analgésico opioide débil Clorhidrato de tramadol (12.5 mg). Esta combinación ha sido diseñada con base en la recomendación hecha por la Organización Mundial para la Salud (OMS), de que la terapia analgésica en los pacientes que sufren dolores moderados puede consistir en la administración de fármacos clasificados dentro del segundo escalón de la escalera analgésica (OMS 1996), los cuales pueden ser un opioide débil o bien por la combinación de alguno de ellos con un analgésico no opioide. Las combinaciones de AINES y opioides son benéficas ya que pueden producir un sinergismo en el efecto analgésico debido a que los fármacos de estas dos familias actúan por mecanismos diferentes pudiendo ofrecer un alivio más efectivo que cualquier medicamento por sí solo. La sinergia que se produce entre estos fármacos tiene la ventaja de reducir la cantidad de cada uno de ellos en la combinación, por lo que se favorece su uso para ser empleada en los casos de dolor crónico o agudo.

Los estudios preclínicos y clínicos realizados por Farmacéuticos Rayere, S.A. con la combinación de Clonixinato de lisina y Tramadol (CLT), han demostrado que esta combinación presenta un perfil promisorio para el tratamiento del dolor visceral o somático, moderado a severo, tanto en sus manifestaciones aguda como crónica, ya que se ha comprobado que su eficacia farmacológica es mayor que la de los fármacos individuales, con una toxicidad mucho menor que estos mismos fármacos cuando se administran de manera separada en dosis elevadas. **Estos estudios han demostrado que VALGION® CLT está indicado como Analgésico con componente opioide, para dolor agudo, de intensidad moderada a severa, de origen somático y visceral.**

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética.

El Clonixinato de lisina se absorbe rápidamente de forma parenteral y enteral (prácticamente sin diferencias) y es metabolizado casi en su totalidad en el hígado durante el efecto del primer paso con tres metabolitos principales: 5-OH-clonixina, 4'-OH-clonixina y 2'-etoxiclonixina y solamente 2% de la sustancia no es metabolizada y se elimina principalmente por la orina. El Clonixinato de lisina se une en 97.4% a las proteínas plasmáticas y tiene una biodisponibilidad del 74.7% con una distribución amplia. En un estudio realizado en niños, la administración i.v. de CL mostró un volumen de distribución de 1.3 L/kg, y un tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) entre 30 y 50 min.

El Tramadol es absorbido en más del 90% después de su administración oral, la biodisponibilidad es de alrededor del 70%, aunque puede incrementarse hasta un 95% después de una administración intramuscular. Las concentraciones pico se alcanzan entre 0.5 y 2 h según la vía de administración. El Tramadol es administrado como una mezcla racémica de sus dos enantiómeros (+) y (-), aunque solamente el O-desmetiltramadol (M-1) es farmacológicamente activo. Ambos isómeros son metabolizados esencialmente por el hígado, produciendo los metabolitos (+)-O-desmetiltramadol y (-)-O-desmetiltramadol. El Tramadol y sus metabolitos son excretados casi completamente por vía renal.

En un estudio clínico se determinó la biodisponibilidad del Clonixinato de lisina y Tramadol presentes en **VALGION® CLT** (62.5 mg/12.5 mg) en la F.F. Solución, administrada por la vía intramuscular. Los parámetros farmacocinéticos encontrados fueron los siguientes.

	Clonixinato de lisina (Media $\pm$ DE)	Tramadol (Media $\pm$ DE)
Tmax (h)	0.53 $\pm$ 0.16	0.88 $\pm$ 0.45
Cmax (μ g/mL)	4.03 $\pm$ 1.14	0.056 $\pm$ 0.015
t _{1/2} (h)	0.74 $\pm$ 0.13	5.56 $\pm$ 1.04
ABC _{0-inf} (μ g*h/mL)	5.80 $\pm$ 1.13	0.389 $\pm$ 0.099
Vz(L)	11.93 $\pm$ 3.08	263.55 $\pm$ 45.01
ke (h ⁻¹)	0.96 $\pm$ 0.16	0.13 $\pm$ 0.03

Tmax: Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima desde la administración del medicamento; Cmax: Concentración plasmática máxima; t_{1/2}: Vida media de eliminación; ABC_{0-inf}: Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a infinito; Ke: Constante de eliminación; Media: Promedio de los parámetros farmacocinéticos determinados en los 12 sujetos; DE: Desviación estándar de la media; Vz: Volumen de distribución.

Los parámetros farmacocinéticos Tmax, t_{1/2} y Vz encontrados para Tramadol después de aplicar i.m. la combinación CLT (62.5 mg/12.5 mg), son muy similares a los reportados en la literatura para una solución de 50 mg de Tramadol inyectable por vía intramuscular, y también para Cmax y ABC_{0-inf} después de hacer la corrección (4x) debida a la diferencia en las concentraciones.

Los parámetros farmacocinéticos Tmax, t_{1/2} y Vz encontrados para Clonixinato de lisina después de aplicar i.m. la combinación CLT (62.5 mg/12.5 mg), son muy similares a las encontradas en un estudio clínico de biodisponibilidad para una solución de 125 mg de CL inyectable por vía intramuscular. Los resultados fueron similares también para Cmax y ABC_{0-inf} después de hacer la corrección (2x) debida a la diferencia en las concentraciones.

Farmacodinamia.

El Tramadol es un opioide débil derivado de la codeína que actúa a nivel de SNC. Para explicar su efecto analgésico, se han propuesto dos mecanismos de acción complementarios: 1) La unión tanto de Tramadol como de su metabolito activo M1 a los receptores opioides μ y 2) Una inhibición de la recaptura de norepinefrina y serotonina.

El Clonixinato de lisina es un analgésico antiinflamatorio que inhibe la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. También se ha demostrado que el Clonixinato de lisina inhibe a la bradiquinina y a la prostaglandina PGF₂ α ya producidas, por lo que se considera como un antagonista directo de los mediadores del dolor. Cuenta con un potente efecto analgésico, sin alterar las constantes vitales ni el estado de conciencia, ya que es un analgésico no narcótico. No deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el tiempo de sangrado.

Para evaluar el potencial analgésico de la combinación de Clonixinato de lisina (CL) con Tramadol (T), se realizaron distintos estudios preclínicos. De estos estudios quedó demostrado que la asociación de T:CL produce la potenciación del efecto analgésico 10 y 27 veces respecto al tratamiento con los fármacos individuales en modelos experimentales de dolor visceral e inflamatorio, respectivamente.

Con esos resultados y dado que las dosis efectivas empleadas en clínica son de 50 mg para T (0.83 mg/kg) y 250 mg para CL (4.16 mg/kg) se anticipa que una combinación de ambos, requeriría menos cantidad del opioide para mantener la eficacia analgésica, en tanto que el riesgo de efectos colaterales debidos a éste podrían disminuir. También se comparó la eficacia analgésica de la combinación CLT en una proporción 5:1 frente a dosis estándar de morfina y ketorolaco en ratones en los modelos “tail-flick” y formalina. Los resultados encontrados indican que la respuesta analgésica global (intensidad y duración) de CL:T (5:1) en una dosis i.p. de 3.6 mg de Clonixinato de lisina + 0.71 mg de Tramadol, es equivalente a las dosis terapéuticamente equieficaces de morfina (0.44 mg/kg) para el tratamiento del dolor agudo severo. El sinergismo analgésico observado con esta combinación, puede deberse al efecto dual mencionado del Tramadol, sumado a la respuesta antiinflamatoria del Clonixinato de lisina.

En un estudio clínico de eficacia se comprobó la eficacia analgésica y la seguridad clínica de dos ampollas de una solución compuesta de 12.5 mg de Tramadol y 62.5 mg de Clonixinato de lisina (**VALGION® CLT**), administrada por vía intravenosa durante las primeras 24 horas del postoperatorio en pacientes con histerectomía total abdominal, seguida de la administración de la misma combinación y dosis administrada en forma de tableta por vía oral durante las siguientes 24 horas. La posología promedio necesaria para aliviar el dolor en el primer día postoperatorio fue de dos ampollas de **VALGION® CLT** i.v. cada ocho horas y de 1 tableta de **VALGION® CLT** (125 mg de Clonixinato de lisina, más 25 mg de Tramadol) cada ocho horas en el segundo día postoperatorio.

Tanto con la forma inyectable como con la forma oral, la analgesia y seguridad obtenidas con **VALGION® CLT** fue similar a la obtenida con la administración de 50 mg de Tramadol. La diferencia que representó el tratamiento con **VALGION® CLT** con respecto al tratamiento con Tramadol solo, fue la de disminuir a la mitad la cantidad de opioide, lo cual representa una ventaja en el tratamiento del dolor postoperatorio.

6. CONTRAINDICACIONES

VALGION® CLT está contraindicado:

- a) pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula; en pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva o perforación gastroduodenal reciente; antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva;
- b) en cualquier situación en donde estén contraindicados los opioides, incluyendo intoxicación aguda con: alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicotrópicos. El Tramadol puede empeorar la depresión respiratoria y del sistema nervioso central en estos pacientes;
- c) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica > 442 µmol/L) y pacientes con riesgo de insuficiencia renal por hipovolemia o deshidratación;
- d) en pacientes con hemorragia cerebrovascular o en riesgo de cualquier tipo de hemorragia;

- e) en pacientes que estén recibiendo otros AINES debido al riesgo acumulado de eventos inducidos por este grupo terapéutico;
- f) en pacientes con diagnóstico de epilepsia sin control terapéutico;
- g) en pacientes recibiendo inhibidores de la MAO;
- h) en pacientes con insuficiencia hepática y
- i) en embarazo y lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Debe tenerse precaución cuando se administre **VALGION® CLT** concomitantemente con antidepresivos tricíclicos, serotoninérgicos. **VALGION® CLT** debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de dependencia o adicción a opioides.

VALGION® CLT puede causar somnolencia y mareo; estos efectos pueden potenciarse por otros medicamentos de acción central o por el alcohol. Se debe advertir a los pacientes ambulatorios que no efectúen tareas potencialmente peligrosas como conducir automóviles u operar maquinaria.

VALGION® CLT es eficaz en el dolor post-operatorio.

Se recomienda no utilizarlo como adyuvante de la anestesia debido a sus propiedades sedantes y a la alta incidencia de depresión respiratoria postoperatoria que pudiera presentarse ya que se ha observado esta situación en algunos casos con el uso de Tramadol.

Aunque el uso de **VALGION® CLT**, será utilizado por períodos cortos, de no más de diez días por tratamiento, se recomienda mantener vigilancia de los parámetros de la función hepática, ya que ambos fármacos tienen su metabolización en el hígado.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No usar en embarazo y lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

-Estudio de farmacocinética de Valgion® CLT, solución inyectable.

N=36 varones sanos, voluntarios mexicanos.

Dolor en glúteo: 7 casos; cefalea: 1 caso.

-Estudio de tolerabilidad endovenosa e intramuscular.

N=40 sujetos voluntarios sanos mexicanos (28 masculinos y 12 femeninos).

Mareo: 1; parestesia en antebrazo: 2; ardor, calor o dolor en el antebrazo: 65; dolor provocado en el glúteo: 5; dolor espontáneo en el glúteo: 8; ardor local en el glúteo: 9; cefalea: 1.

-Estudio de tratamiento de dolor posthisterectomía.

N=40 pacientes mexicanas.

Náuseas en 6 pacientes de 20 que recibieron el Valgion® CLT, solución inyectable.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Al usarse simultáneamente con otros medicamentos de acción central (tranquilizantes, somníferos, etc.), es posible un incremento del efecto depresor.

El Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO.

La administración concomitante de Tramadol con otras sustancias depresoras centrales, incluyendo el alcohol, puede intensificar los efectos sobre el SNC.

A la fecha, los resultados de estudios farmacocinéticos han demostrado que existen pocas probabilidades de que la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor de enzimas) pueda dar lugar a interacciones clínicamente relevantes.

La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor de enzimas) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción.

No es recomendable la combinación de agonistas/antagonistas mezclados (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina) y Tramadol, puesto que el efecto analgésico de un agonista puro teóricamente puede reducirse en dichas circunstancias. Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial de inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros fármacos que disminuyen el umbral para causar convulsiones.

Otros fármacos que se sabe inhiben CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol (O-desmetilación) y, posiblemente, también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. No se ha estudiado la importancia clínica de dicha interacción.

El uso de otros AINES puede incrementar la irritación gástrica que puede provocar el Clonixinato de lisina.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El Clonixinato de lisina no altera el funcionamiento de los distintos órganos de la economía, ni ocasiona modificaciones histopatológicas ni bioquímicas. No se han detectado alteraciones de pruebas de laboratorio.

El uso de Tramadol no ha ocasionado alteración en las pruebas de laboratorio.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se demostró que el uso de la combinación CLT, presente en **VALGION® CLT**, tiene un perfil de toxicidad mucho más favorable que la de los fármacos individuales aún cuando su eficacia farmacológica es significativamente mayor. A partir de los estudios de la letalidad de la combinación CLT se pudo estimar que la dosis letal 50 (DL₅₀) de la combinación fue de 1833.5 mg/kg, lo que sugiere que la combinación tendrá un índice terapéutico indiscutiblemente seguro.

Con los conocimientos que hasta ahora se han reunido, el Tramadol se puede clasificar como no mutagénico.

El Clonixinato de lisina no ha demostrado ser teratogénico, mutagénico ni carcinogénico. Tampoco ha demostrado efectos nocivos sobre la fertilidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Parenteral (Intramuscular o Intravenosa por infusión).

Adultos: el contenido de una a dos ampollitas cada 6 a 8 h. Dependiendo de la respuesta en el paciente.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio de tolerabilidad la aplicación sería:

1. *INTRAMUSCULAR:*
 - ❖ *Dosis sin diluir.*
2. *ENDOVENOSO.*
 - ❖ *Dilución en 250 mL/infusión 30 minutos.*
 - ❖ *Dilución en 100 mL/infusión en 15 a 30 minutos.*

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se ha informado respecto a la presencia de casos de sobredosis con **VALGION® CLT**; aunque es posible que se presentara: hipotensión, tinnitus, vértigo, mareo y síntomas de irritación gástrica por la presencia de Clonixinato de lisina en la formulación.

Por la presencia de Tramadol, se pueden esperar síntomas similares a los causados por otros analgésicos con acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómito, shock, desórdenes de la conciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta paro respiratorio.

Tratamiento: Aplicar las medidas de emergencia generales. Mantener la función ventilatoria y cardiovascular dependiendo de los síntomas. El antídoto para depresión respiratoria causada

por los opioides, es la naloxona. En casos de convulsiones se debe administrar diazepam por vía intravenosa.

El Tramadol se elimina en cantidades mínimas a partir del suero por medio de hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de intoxicación aguda con Tramadol sólo con hemodiálisis o hemofiltración no es apropiado para la desintoxicación.

15. PRESENTACIONES

Caja con 1 o 3 ampollas de 62.5 mg/12.5 mg/3 mL.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

No utilizar este producto en pacientes con epilepsia no controlada.

El periodo máximo de tratamiento será de diez días.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo o lactancia.

No se administre a menores de 12 años.

No se deje al alcance ni a la vista de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y a la unidad de farmacovigilancia de Farmacéuticos Rayere, S.A.: fv@rayere.com.mx

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.

Emiliano Zapata No. 72, Col. Portales

C.P. 03300, Deleg. Benito Juárez

D.F., México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 002M2016 SSA IV

