

FICHA TÉCNICA 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Diliban 75 mg/650 mg comprimidos **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido contiene: Diliban 75 mg/650 mg comprimidos: Un comprimido contiene 75 mg de hidrocloruro de tramadol y 650 mg de paracetamol. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido. Comprimido oblongo, ranurado, de color blanco. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución y además para dividir el comprimido en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Diliban comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso. La utilización de Diliban deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol (ver también Sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración Posología:** *Adultos y adolescentes* (12 años y mayores). La utilización de Diliban deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol. La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. Se recomienda una dosis inicial de un comprimido de Diliban 75 mg/650 mg. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder 4 comprimidos de Diliban 75 mg/650 mg (equivalente a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol) al día. El intervalo entre dosis no deberá ser menor de 6 horas. Diliban no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario (ver Sección 4.4* Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Si se precisara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo con Diliban como resultado de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar si es necesario la continuación del tratamiento. *Población pediátrica* La seguridad y la eficacia del uso de Diliban no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población. *Población de edad avanzada* En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente. La dosificación habitual puede ser utilizada aunque se debería tener en cuenta que en voluntarios de más de 75 años, la semivida de eliminación de tramadol aumentó un 17% tras la administración oral. En pacientes mayores de 75 años de edad, se recomienda que el intervalo mínimo entre dosis no debe ser inferior a 6 horas, debido a la presencia de tramadol. *Insuficiencia renal* En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de Diliban en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación a 12 horas. Debido a que el tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, generalmente no es necesaria la administración postdiálisis con objeto de mantener la analgesia. *Insuficiencia hepática* En pacientes con insuficiencia hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. No se debe utilizar Diliban en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Sección 4.3). En los casos moderados, se considerará cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis (ver Sección 4.4). **Forma de administración:** Vía oral. Los comprimidos deben tomarse con una cantidad suficiente de líquido. La ranura de los comprimidos sirve para fraccionar y facilitar la deglución. En el caso de la dosis de 650 mg/75mg la ranura sirve además para dividir el comprimido en dos mitades, en caso de que fuera necesario administrar medias dosis. No deben masticarse. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad conocida a tramadol, paracetamol o a cualquiera de los excipientes (ver Sección 6.1) del medicamento, intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos. Diliban no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa o que los han recibido en el transcurso de las dos últimas semanas (ver Sección 4.5* Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), insuficiencia hepática grave, epilepsia no controlada con tratamiento (ver Sección 4.4* Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** *Advertencias* En adultos y adolescentes, de 12 años y mayores. No se debe exceder la dosis máxima de 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol al día, equivalente a 4 comprimidos de Diliban 75 mg/650 mg. Con objeto de evitar sobredosis accidentales, se deberá avisar a los pacientes, no exceder la dosis recomendada y no utilizar al mismo tiempo cualquier otro medicamento conteniendo paracetamol (incluyendo los adquiridos sin receta médica) o tramadol hidrocloruro, sin la recomendación de un médico. No se recomienda Diliban en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). No se debe utilizar Diliban en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Sección 4.3). Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos moderados. No se recomienda Diliban en insuficiencia respiratoria grave. Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina. Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con Diliban cuando sea absolutamente necesario. Se han notificado convulsiones en pacientes que recibían tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol exceden los límites superiores recomendados. La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver Sección 4.5* Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados: El uso concomitante de Diliban y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir Diliban concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que estén alerta ante estos síntomas (ver sección 4.5). Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina. *Trastornos respiratorios relacionados con el sueño* Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. Considere reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS. *Insuficiencia suprarrenal* En ocasiones los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible, una afección que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Entre los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso. *Síndrome serotoninérgico* Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9). Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría. *Metabolismo del CYP2D6* 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. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual. 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. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación: **Población / Prevalencia %:** Africana/etíope, 29 %. Afroamericana, 3,4 % a 6,5 %. Asiática, 1,2 % a 2 %. Caucásica, 3,6 % a 6,5 %. Griega, 6,0 %. Húngara, 1,9 %. Europea del norte, 1 % a 2 %. *Uso postoperatorio en niños* En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria. *Niños con deterioro de la función respiratoria* No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides. *Precauciones de empleo* Diliban se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en

		Ficha tecnica Diliban ES		Date 13/05/2022	Proof 2
Descripción / Description				Tintas / Inks	Colores Técnicos / Technical Colours
Número Producto / Item Number				Black	Keyline
Plano / Key/line					
Tamaño / Size	148,5 x 210 mm				
Gramaje / Weight					
Códigos / Codes					
Texto Regulatorio / Regulatory text	FT PROMOCIONAL diliban abril2022				
Technical Approval	Regulatory Affairs	Marketing	Manufacturing		
Date: Observations:	Date: Observations:	Date: Observations:	Date: Observations:		
Fuentes / Fonts: Helvetica Neue LT STD		Minimal size: 8 pt	Artworker: Thinkinpress AMS Project:		

estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada. La sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes. Tramadol puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8). Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En un estudio, se informó que la utilización del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nítrico aumentaba el recuerdo intra-operatorio. Hasta que no se disponga de más información, se deberá evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** *Está contraindicado el uso concomitante con:* **Inhibidores de la MAO no selectivos** Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma. **Inhibidores de la MAO A selectivos** Extrapólación de los Inhibidores MAO no selectivos Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma. **Inhibidores de la MAO B selectivos** Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de MAO, debe de retrasarse 2 semanas el inicio del tratamiento con tramadol. *No se recomienda el uso concomitante con:* **Alcohol** El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides. La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol. **Carbamecepin y otros inductores enzimáticos** Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol. **Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalufina, pentazocina)** Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia. **Precauciones que hay que tener en cuenta en caso de uso concomitante:** Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol). El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SRN), los inhibidores de la monoaminooxidasa MAO (ver sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8). **Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos.** Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en caso de sobredosis. **Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados de opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolepticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno.** Estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria. Medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados: El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4). Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de Diliban y warfarina. Se recomienda, en estos casos, realizar controles periódicos del tiempo de protrombina. Otros fármacos inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo de los metabolitos O-desmetilados activos. La importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada. Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como bupropión, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolepticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y reducida por colestiramina. En un número limitado de estudios la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT3 ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio. Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que Diliban es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol. * **Datos relativos a paracetamol:** Los resultados de los estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas no han demostrado que paracetamol tenga efectos perjudiciales a dosis recomendadas. * **Datos relativos a tramadol:** Tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. Tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación. **Lactancia** Diliban no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol. * **Datos relativos a paracetamol:** Paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. En los datos disponibles publicados, la lactancia no está contraindicada en mujeres que toman medicamentos que contienen paracetamol como único principio activo. * **Datos relativos a tramadol:** Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3% de la dosis materna, ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Tramadol/Paracetamol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. **4.8 Reacciones adversas** Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol son náuseas, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Frecuencia no conocida: hipoglucemia **Trastornos del sistema cardiovascular:** Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia. **Trastornos del sistema nervioso central y periférico:** Muy frecuente ($\geq 1/10$): mareo, somnolencia. Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): cefalea, temblores. Poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): contracciones musculares involuntarias, parestesia, tinnitus. Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): ataxia, convulsiones, trastornos del habla. Frecuencia no conocida: Síndrome serotoninérgico. **Trastornos psiquiátricos:** Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño. Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia. Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): dependencia farmacológica. Vigilancia post-comercialización: Muy raro ($< 1/10.000$): abuso. **Trastornos visuales:** Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): visión borrosa, miosis, miopía. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediásticos:** Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): disnea. Frecuencia no conocida: hipo. **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes ($\geq 1/10$): náuseas. Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia. Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): dislagia, melena. **Trastornos del sistema hepático y biliar:** Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): aumento de las transaminasas hepáticas. **Trastornos de la piel y anejos:** Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): sudoración, prurito. Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): reacciones cutáneas (ej., rash, urticaria). **Trastornos del sistema urinario:** Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria). **Trastornos generales:** Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): escalofríos, sofocos, dolor torácico. * Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacionados con la administración de tramadol o paracetamol: Tramadol: Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol). Los estudios post-comercialización de tramadol han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina. Casos raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia. Casos raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): cambios del apetito, debilidad motora, y depresión respiratoria. Pueden producirse efectos secundarios psíquicos tras la administración de tramadol que pueden variar individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios de humor (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (alteraciones en la percepción y el comportamiento decisorio). Se ha notificado un empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal. Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se han visto muy raramente si tramadol hidrocloreuro se discontinúa de forma abrupta incluyen: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas sobre el SNC inusuales. Paracetamol: Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol. Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina. En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves.

 Gebro Pharma		Ficha tecnica Diliban ES		Date 13/05/2022		Proof 2	
Descripción / Description				Tintas / Inks		Colores Técnicos / Technical Colours	
Número Producto / Item Number				Black		Keyline	
Plano / Keyline							
Tamaño / Size		148,5 x 210 mm					
Gramaje / Weight							
Códigos / Codes							
Texto Regulatorio / Regulatory text		FT PROMOCIONAL diliban abril2022					
Technical Approval		Regulatory Affairs		Marketing		Manufacturing	
Date:		Date:		Date:		Date:	
Observations:		Observations:		Observations:		Observations:	
Fuentes / Fonts: Helvetica Neue LT STD		Minimal size: 8 pt		Artworker: Thinkinpress		AMS Project:	

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobre dosis Diliban es una combinación fija de principios activos. En caso de sobre dosis, se pueden observar signos y síntomas de toxicidad de tramadol, de paracetamol o de ambos. **Síntomas de sobre dosis debidos a tramadol:** En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico. **Síntomas de sobre dosis debidos a paracetamol:** La sobre dosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobre dosis con paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede comenzar a ser evidente entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. Pueden producirse anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse incluso fallo renal agudo con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardíacas y pancreatitis. Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (detoxificado correctamente cuando se toman dosis normales de paracetamol, pero no así cuando se ingieren cantidades elevadas), se une de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión. **Tratamiento de emergencia:** Trasladar inmediatamente a una unidad especializada. Mantener las funciones respiratoria y circulatoria. Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible, para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática. Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobre dosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas. Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico. Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se deberá utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con diazepam. Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodíalisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodíalisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con Tramadol Paracetamol. El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobre dosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido ≥ 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deberán ser sometidos a un lavado gástrico. Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobre dosisificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobre dosisificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobre dosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobre dosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobre dosisificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobre dosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales. El antídoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobre dosisificación. **5. DATOS FARMACÉUTICOS** **5.1 Lista de excipientes** Povidona, estearato magnésico, sílice coloidal anhidra, carboximetilalmidón sódico (Tipo A) de patata, almidón de maíz pregelatinizado. **5.2 Incompatibilidades** No procede. **5.3 Período de validez** Blister (PVC/PVDC blister): 3 años **5.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Los comprimidos de Diliban se envasan en blister de aluminio/PVC-PVDC. Diliban 75 mg/650 mg Comprimidos: Caja con 20, 60 y 100 comprimidos. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Gebro Pharma, S.A, Avenida Tibidabo, 29, 08022 Barcelona. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** N° de Registro: 75633 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Marzo 2012 / Marzo 2017 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** ABRIL 2022 **10. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Y CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS. Aportación normal. **11. PRESENTACIÓN Y PVP(IVA)** DILIBAN 75 MG/650 MG COMPRIMIDOS, 20 comprimidos, C.N. 688677, PVP(IVA) : 5,92 euros. DILIBAN 75 MG/650 MG COMPRIMIDOS, 60 comprimidos, C.N. 688678, PVP(IVA) : 17,75 euros.

 Gebro Pharma		Ficha tecnica Diliban ES		Date 13/05/2022	Proof 2
Descripción / Description				Tintas / Inks	Colores Técnicos / Technical Colours
Número Producto / Item Number				Black	Keyline
Plano / Keyline					
Tamaño / Size	148,5 x 210 mm				
Gramaje / Weight					
Códigos / Codes					
Texto Regulatorio / Regulatory text	FT PROMOCIONAL diliban abril2022				
Technical Approval	Regulatory Affairs	Marketing		Manufacturing	
Date: Observations:	Date: Observations:	Date: Observations:	Date: Observations:		
Fuentes / Fonts: Helvetica Neue LT STD		Minimal size: 8 pt		Artworker: Thinkinpress AMS Project:	