

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Teva 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 37,5 mg de hidrocloreuro de tramadol y 325 mg de paracetamol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color melocotón, con forma de cápsula grabado con T37.5 en un lado y A325 por el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tramadol/Paracetamol Teva está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

La utilización de tramadol/paracetamol debe estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La utilización de tramadol/paracetamol debe estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis deberá ser ajustada a la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada paciente individual. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. La dosis total no debe exceder de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol hidrocloreuro y 2.600 mg de paracetamol) por día. El intervalo de dosis no debe ser menor de 6 horas.

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores)

Se recomienda una dosis inicial de tramadol/paracetamol de dos comprimidos. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol) al día.

El intervalo entre dosis no debe ser menor de 6 horas.

Tramadol/paracetamol no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario (ver sección 4.4). Si se precisara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo con tramadol/paracetamol 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 tramadol/paracetamol 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 más 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.

Trastorno renal/diálisis

En pacientes con trastorno renal, la eliminación de tramadol está retrasada. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Trastorno hepático

En pacientes con trastorno hepático, la eliminación de tramadol está retrasada. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente (ver sección 4.4).

Debido al contenido en paracetamol, no se debe utilizar tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Objetivos del tratamiento y suspensión del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol/paracetamol, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con tramadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Método de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse ni masticarse.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Tramadol/paracetamol 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).

- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada con tratamiento (ver sección 4.4).

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 tramadol/paracetamol de 8 comprimidos. 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 (incluso los adquiridos sin receta) o tramadol hidrocloreto, sin la recomendación de un médico.
- Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámicorecomienda 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 enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la, sepsis, o en pacientes con malnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina.así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de HAGMA en pacientes con múltiples factores de riesgo.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- No se debe utilizar tramadol/paracetamol 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 de insuficiencia hepática moderada.
- No se recomienda tramadol/paracetamol 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 observado 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 tramadol/paracetamol cuando sea absolutamente necesario. Se han observado 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 (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver sección 4.5).
- 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.
- 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 pueden 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.

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.

Trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO), como tramadol/paracetamol. El uso repetido de tramadol/paracetamol puede provocar un trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor según aumenta la dosis y según se prolonga la duración del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de tramadol/paracetamol puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

En pacientes dependientes de opioides y pacientes con antecedentes de abuso de drogas o dependencia, el tratamiento debe ser solo para un periodo corto de tiempo y bajo supervisión médica.

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol/paracetamol y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Precauciones especiales de empleo

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes tales como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de tramadol/paracetamol y medicamentos sedantes tales como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes cuyas opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se decide prescribir tramadol/paracetamol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis mínima eficaz, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Deben vigilarse estrechamente los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación en los pacientes. Por ello, está altamente recomendado informar a los pacientes y sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Tramadol/paracetamol se debe usar con precaución en pacientes 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 al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

La sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes.

Pueden ocurrir síntomas de retirada, similar a los que ocurren durante la retirada de los opiáceos, incluso a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Cuando un paciente no requiere tratamiento por más tiempo con tramadol/paracetamol puede ser aconsejable ajustar la dosis gradualmente para prevenir síntomas de retirada, especialmente después de largos períodos de tratamiento. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

En un estudio, se informó que la utilización del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso 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

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”..

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, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
- Inhibidores de la MAO A selectivos
Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos
Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma
- Inhibidores de la MAO B selectivos
Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
En caso de tratamiento reciente con inhibidores de MAO, debe de retrasarse dos 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.
- Carbamacepina 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, nalbufina, 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:

- El tramadol puede inducir convulsiones y aumento del potencial para los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs), los inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y medicamentos que bajan el umbral de ataques para causar convulsiones (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).
- El uso terapéutico de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas.
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), gabapentinoides otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, 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 tales como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:
El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor del SNC adicional. La dosis y duración del uso concomitante debe limitarse (ver sección 4.4).
- El uso concomitante de tramadol/paracetamol con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede resultar en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
- Debe realizarse una evaluación periódica el tiempo de protrombina, según se considere apropiado clínicamente, cuando tramadol/paracetamol y componentes similares a la warfarina se administran concomitantemente debido a informes de aumento del INR.
- 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 debido a acidosis piroglutámica, 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 tramadol/paracetamol es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

Datos relativos a paracetamol:

Los estudios en animales no son suficientes para concluir en la toxicidad reproductiva. Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas no indican malformaciones o toxicidad fetal/neonatal. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes.

Datos relativos a tramadol:

No se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El 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

Tramadol/paracetamol no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol, o alternatively debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol/paracetamol. Por lo general, no es necesario discontinuar la lactancia después de una única dosis de tramadol/paracetamol..

Datos relativos a paracetamol:

Paracetamol es excretado en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa.

Datos relativos a tramadol:

Aproximadamente un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período 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.

Fertilidad

El seguimiento post-comercialización no sugiere ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad. No se realizaron estudios sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tramadol puede causar somnolencia o mareos y este efecto puede ser potenciado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si resultan afectados.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de tramadol/paracetamol son náuseas, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Lista tabulada de reacciones adversas

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas de mayor a menor gravedad.

Sistema Órgano Clase	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Muy raras ($< 1/10.000$)	No conocida
Trastornos del metabolism o y de la nutrición						Hipoglucemia , acidosis metabólica con déficit aniónico elevado
Trastornos psiquiátrico s		estado de confusión, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo , estado eufórico, transtornos del sueño.	depresión, alucinaciones, pesadillas.	delirio, dependencia farmacológica .		
Trastornos del sistema nervioso	mareo, somnolencia .	cefalea, temblores.	contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia	ataxia, convulsiones, síncope, trastorno del habla.		
Trastornos visuales				visión borrosa, miosis, midriasis.		

Sistema Órgano Clase	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)
Trastornos del oído y del laberinto			tinnitus.		
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia, arritmia.		
Trastornos vasculares			hipertensión.		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea.		
Trastornos gastrointestinales	náusea	vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.	disfagia, melena		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, prurito.	reacciones cutáneas, (por ej.rash, urticaria).		
Trastornos renales y urinarios			albuminuria, trastornos de la micción, (disuria y retención urinaria).		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			escalofríos, dolor torácico.		
Trastornos del hígado y del sistema biliar			aumento de las transaminasas		
Circunstancias sociales					abuso

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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:

Dependencia farmacológica

El uso repetido de tramadol/paracetamol puede provocar dependencia farmacológica, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular.
- Los estudios post-comercialización de tramadol han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ej disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): 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 estado eufórico, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (por ej. alteraciones en la percepción y el comportamiento decisorio).
- Se ha notificado un empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal.
- Puede producirse el síndrome de abstinencia, similar a aquellos producidos tras la retirada de opioides como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, 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.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuencia no conocida: hipo
- Síndrome serotoninérgico (frecuencia no conocida).

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.
- Se han notificado casos muy raros de reacciones graves de la piel.
- Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto: se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: se han notificado casos de acidosis piroglutámica (PGA), con una frecuencia no conocida, cuando se toma paracetamol solo o en tratamiento concomitante con flucloxacilina, especialmente en pacientes con factores de riesgo y tratamiento prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5).

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. Sobredosis

Tramadol/paracetamol es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, los síntomas pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad de tramadol o de paracetamol o de ambos principios activos.

Síntomas de sobredosis 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 respiratoria e incluso parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol

La sobredosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis 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 (detoxificado correctamente mediante glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), 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 sobredosis) 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 hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con tramadol/paracetamol.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis 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 sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación 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 sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis 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 sobredosificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no opioides,, código ATC: N02AJ13.

Analgésicos

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ con una mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina. Tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia de tramadol es de un décimo a un sexto la de la morfina.

El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas del paracetamol se desconoce y puede implicar efectos centrales y periféricos.

Tramadol/paracetamol se posiciona como un analgésico de Clase II en la escala analgésica de la OMS y debe ser utilizado, por los médicos, de acuerdo a esto.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tramadol se administra en forma racémica y las formas [-] y [+] de tramadol y su metabolito M1 se detectan en la sangre. Aunque se absorbe rápidamente tras su administración, su absorción es más lenta (y la semivida más larga) que la del paracetamol.

Tras una administración oral única de un comprimido de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 μ g/ml (paracetamol) al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol) respectivamente. Las semividas de eliminación $t_{1/2}$ medias son de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 2,5 h (paracetamol).

Durante los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos tras la administración oral única y repetida de tramadol/paracetamol, no se observaron cambios clínicos significativos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos cuando éstos se usan solos.

Absorción

El tramadol racémico es absorbido con rapidez y casi completamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg es de aproximadamente el 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta y alcanza aproximadamente el 90%.

Tras la administración de tramadol/paracetamol, la absorción oral de paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar fundamentalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se alcanzan en una hora y no se ven modificadas por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de tramadol/paracetamol con alimentos no tiene un efecto significativo sobre la concentración plasmática máxima o sobre la extensión de la absorción tanto de tramadol como de paracetamol por lo tanto, tramadol/paracetamol puede administrarse con independencia de las comidas.

Distribución

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). La unión a proteínas plasmáticas es de un 20%.

Paracetamol parece distribuirse ampliamente por casi todos los tejidos excepto en el tejido adiposo. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 0,9 l/kg. Una porción relativamente pequeña (~20%) de paracetamol se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Tramadol se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta intacto en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

Tramadol se metaboliza a través de O-desmetilación (catalizada por el enzima CYP2D6) a metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. M1 metaboliza además por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el profármaco. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces inferiores a las del tramadol, y la contribución al efecto clínico no parece que cambie con dosificación múltiple. La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 que intervienen en la biotransformación del tramadol puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías hepáticas fundamentales: la glucuronización y la sulfatación. La última vía se puede ver saturada rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) se metaboliza por el citocromo P450 a un producto intermedio activo (N-acetil-benzoquinoneimina), que, en condiciones normales de uso, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina tras la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, la cantidad de este metabolito se ve aumentada

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. La semivida de paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente mediante formación dosis dependiente de derivados glucuronoconjugados y sulfoconjugados. Menos del 9% del paracetamol se excreta inalterado en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la semivida de ambos compuestos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se ha llevado a cabo ningún estudio preclínico con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos carcinogénicos o mutagénicos o sus efectos sobre la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en las proles de las ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en la rata en dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en el hombre. No se ha observado efecto teratogénico alguno con esta dosis. La toxicidad para el embrión y el feto se manifiesta por una disminución del peso fetal y un aumento de costillas supernumerarias. Dosis más bajas, causantes de efectos menos intensos de toxicidad materna (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), no produjeron efectos tóxicos ni en el embrión ni en el feto.

Los resultados de las pruebas estándar de mutagenicidad no revelaron un riesgo genotóxico potencial asociado al uso de tramadol en el hombre.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren que tramadol suponga un riesgo potencial para el hombre.

Estudios en animales con tramadol revelaron, a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal, asociada con toxicidad materna. No se vio afectado el funcionamiento, ni el desarrollo de la capacidad reproductiva de la descendencia. Tramadol atraviesa la placenta. La fertilidad en hembras y machos no se vió afectada.

Numerosas investigaciones mostraron que no existe evidencia de riesgo relevante de genotoxicidad de paracetamol a dosis terapéuticas (es decir no tóxicas).

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de origen tumoral relevantes a dosis no hepato tóxicas de paracetamol.

Estudios en animales y numerosas experiencias en humanos no evidenciaron hasta la fecha, toxicidad reproductiva.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Recubrimiento Kollicoat IR [copolímero de macrogol polivinil alcohol]

Almidón de maíz pregelatinizado

Celulosa microcristalina

Almidón glicolato sódico (Tipo A)

Hidroxipropil celulosa

Estearato de magnesio

Película de recubrimiento:

Opadry II Beige 85F97409:

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol

Talco

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez para el producto terminado acondicionado en blísters: 3 años

Periodo de validez para el producto terminado acondicionado en frascos: 2 años

Estabilidad durante el uso de los comprimidos en el envase: 50 días tras la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cajas de cartón con blister (PVC/PVDC/Al) envases de 2, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 y 120 comprimidos.

Envase HDPE con cierre de polipropileno para el tamaño de envase de 10 comprimidos.

Envase HDPE con cierre de polipropileno para el tamaño de envase de 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma S.L.U.

C/ Anabel Segura nº 11 Edificio Albatros B, 1ª planta
Alcobendas 28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.504

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2011/Junio 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025