

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Viatris 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.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 43,00 mg de almidón de maíz pregelatinizado, 2,00 mg de almidón de maíz y 8,00 mg de almidón de patata.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película amarillo claros, alargados, biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tramadol/Paracetamol Viatris está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado o intenso en adultos y adolescentes de 12 años o mayores de 12 años.

El uso de Tramadol/Paracetamol Viatris debe reservarse a pacientes con dolor moderado o intenso que no resulte aliviado mediante la administración de analgésicos periféricos y que requiera una combinación de hidrocloreuro de tramadol y paracetamol (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

La dosis debe ajustarse en función de la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general se debe seleccionar la dosis efectiva más baja para analgesia. No debe excederse la dosis total de 8 comprimidos al día (equivalente a 300 mg de tramadol y 2.600 mg de paracetamol). El intervalo entre dosis no debe ser menor de 6 horas.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos recubiertos con película de Tramadol/Paracetamol Viatris (equivalente a 75 mg de hidrocloreuro de tramadol y 650 mg de paracetamol). Se pueden tomar dosis adicionales, pero no deben superarse los 8 comprimidos recubiertos con película (equivalentes a 300 mg de hidrocloreuro de tramadol y 2.600 mg de paracetamol) al día.

El intervalo de administración no debe ser inferior a 6 horas.

Tramadol/Paracetamol Viatris no se debe tomar, 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 Viatris 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.

Pacientes de edad avanzada

Normalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores de 75 años sin insuficiencia clínica manifiesta hepática o renal. En pacientes mayores de 75 años la eliminación se puede prolongar. Por lo tanto, si fuera necesario el intervalo de dosificación se puede extender según los requerimientos del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis

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.

No se recomienda el uso de Tramadol/Paracetamol Viatris en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min.).

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 (ver sección 4.4). Debido a la presencia de paracetamol, en caso de insuficiencia hepática grave no se recomienda Tramadol/Paracetamol Viatris (ver sección 4.3).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tramadol/Paracetamol Viatris en niños menores de 12 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido. No se deben partir ni masticar.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o fármacos psicótrpos.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o en las dos semanas siguientes a la interrupción de dicho tratamiento (ver sección 4.5).
- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada mediante tratamiento (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Advertencias

- En adultos y adolescentes mayores de 12 años no se debe superar la dosis diaria máxima de 8 comprimidos recubiertos con película de Tramadol/Paracetamol Viatris. Para evitar sobredosis accidentales, se debe aconsejar a los pacientes que no superen la dosis recomendada y que no tomen al mismo tiempo cualquier otro medicamento que contenga paracetamol (incluidos los medicamentos vendidos sin prescripción médica) o hidrocloreto de tramadol, sin la recomendación de un médico.
- 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.
- En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min.), no se recomienda tramadol/paracetamol.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe utilizarse tramadol/paracetamol (ver sección 4.3). El riesgo de sobredosis de paracetamol es mayor en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En casos de insuficiencia hepática moderada, se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis.
- Tramadol/paracetamol no se recomienda en caso de insuficiencia respiratoria grave.
- Tramadol no es adecuado (indicado) como terapia de sustitución en pacientes dependientes de opiáceos. Aunque es un agonista opiáceo, tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Se han notificado convulsiones en pacientes susceptibles a padecer ataques que estaban recibiendo tratamiento con hidrocloreto de tramadol concomitantemente con otros medicamentos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados mediante un tratamiento o aquellos susceptibles a padecer convulsiones solo deben ser tratados con tramadol/paracetamol cuando sea absolutamente necesario. Se han notificado convulsiones en pacientes que estaban recibiendo tramadol en las dosis recomendadas. El riesgo puede verse aumentado cuando la dosis de hidrocloreto de tramadol excede el límite superior de la dosis recomendada.
- No se recomienda el uso concomitante de agonistas-antagonistas opiáceos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) (ver sección 4.5).

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de Tramadol/Paracetamol Viatris y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes que no pueden recibir opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir Tramadol/Paracetamol Viatris de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis mínima efectiva; además, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se deberá realizar un seguimiento minucioso de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y

sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (si procede) para que estén al tanto de estos síntomas (consulte la sección 4.5).

Metabolismo de CYP2D6

Tramadol se metaboliza mediante la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o ausencia total de esta enzima, puede que no se logre un efecto analgésico suficiente. Los cálculos indican que hasta el 7% de la población de raza blanca puede tener esta deficiencia. No obstante, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides incluso con dosis de prescripción frecuente.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides incluyen: confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas pequeñas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves, se pueden presentar síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden ser potencialmente mortales y, de forma muy poco frecuente, letales. Los cálculos de la prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en distintas poblaciones se resumen a continuación:

| <u>Población</u> | <u>% de prevalencia</u> |
|-------------------|-------------------------|
| Africana/etíope | 29% |
| Afroamericana | Entre el 3,4% y el 6,5% |
| Oriental | Entre el 1,2% y el 2% |
| Raza blanca | Entre el 3,6% y el 6,5% |
| Griega | 6,0% |
| Húngara | 1,9% |
| Europea del norte | Entre el 1% y el 2% |

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.

Uso posoperatorio en niños

En la bibliografía publicada, existen informes que muestran que tramadol, cuando se administra a niños de forma posoperatoria tras la amigdalectomía y la adenoidectomía para la apnea obstructiva del sueño, provocó reacciones adversas poco frecuentes, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor posoperatorio, y se debe acompañar de una supervisión minuciosa en busca de síntomas de toxicidad por opioides, incluida la depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria

Tramadol no está recomendado para su uso en niños cuya función respiratoria pueda estar deteriorada, incluidos los trastornos neuromusculares, cardiopatías o enfermedades respiratorias graves, infecciones de las vías respiratorias altas o de los pulmones, traumatismo múltiple o intervenciones quirúrgicas importantes. Estos factores pueden empeorar los síntomas de la toxicidad por opioides.

Precauciones

La tolerancia y dependencia física y/o psicológica puede producirse incluso a dosis terapéuticas, especialmente después de un uso a largo plazo de tramadol. La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe ser revisada regularmente (ver sección 4.2). En pacientes con dependencia a opioides y con historia clínica de abuso o dependencia a medicamentos, el tratamiento sólo debe durar un período corto y bajo supervisión médica.

Cuando un paciente deja de necesitar la terapia con tramadol, puede ser aconsejable disminuir progresivamente la dosis para evitar síntomas de abstinencia.

Tramadol/paracetamol debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneal, pacientes propensos a convulsiones, pacientes con trastornos de las vías biliares, pacientes en estado de shock, pacientes con alteración del estado de conciencia por motivos desconocidos, pacientes con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria o aquellos con elevación de la presión intracraneal.

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

Pueden originarse síntomas de reacción por retirada, similares a los que ocurren durante la retirada de opioides, incluso a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Los síntomas de retirada (a opioides) pueden evitarse disminuyendo el tratamiento en el momento de la interrupción, especialmente después de largos períodos de tratamiento.

En un estudio, se informó que la utilización de hidrocloreuro de tramadol con enflurano y óxido nitroso durante la anestesia general aumentaba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que no se disponga de más información, se deberá evitar la utilización de hidrocloreuro de tramadol durante las fases de anestesia ligera.

Tramadol/Paracetamol Viatris contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “sin 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 e incluso coma.

- Inhibidores de la MAO-A selectivos

Por extrapolación de los inhibidores de la MAO no selectivos.

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión e incluso coma.

- Inhibidores de la MAO-B selectivos

Síntomas de excitación central similares a los del síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión e incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe 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.

El efecto sobre el estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

- Carbamazepina 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:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).
- El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados:
El uso concomitante de opioides con sedantes, como las benzodiazepinas o fármacos relacionados, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor añadido en el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben limitarse (consulte la sección 4.4).
- 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).
- Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados opioides (como fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución), barbitúricos, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, fármacos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno.
Estos medicamentos pueden causar el empeoramiento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.
- Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de tramadol/paracetamol y warfarina, por lo que cuando resulte conveniente desde el punto de vista médico, se deben realizar controles periódicos del tiempo de protrombina.
- Otros medicamentos que, según se sabe, inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y, probablemente, también el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. No se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.

La velocidad de absorción del paracetamol puede verse incrementada por metoclopramida o domperidona. La absorción puede verse reducida por colestiramina.

En un número limitado de estudios, el uso preoperatorio o posoperatorio del antiemético ondansetrón antagonista de los receptores 5-HT₃, aumentó el requerimiento de hidrocloreuro de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tramadol/paracetamol es una combinación fija de principios activos que incluye hidrocloreto de tramadol y no debe utilizarse durante el embarazo.

Datos relativos al paracetamol:

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas indican que no se producen ni malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Se puede utilizar paracetamol durante el embarazo si es clínicamente necesario, sin embargo, se debe utilizar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo y frecuencia posible.

Datos relativos al hidrocloreto de tramadol:

El hidrocloreto de tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad del hidrocloreto de tramadol en mujeres embarazadas. El hidrocloreto de 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

Dado que tramadol/paracetamol es una combinación fija de principios activos que incluye hidrocloreto de tramadol, no debe tomarse durante la lactancia.

Datos relativos al paracetamol:

El 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 únicamente paracetamol.

Datos relativos al hidrocloreto de tramadol:

Aproximadamente un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta a la leche. Durante el periodo inmediato que sigue al parto, si la madre recibe una dosis de hasta 400 mg al día por vía oral, la cantidad media de tramadol ingerida por el lactante correspondería al 3% de la dosis, ajustada al peso materno. Por este motivo, no se debe administrar tramadol durante la lactancia o bien se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con tramadol. En general, tras la administración de una dosis única de tramadol, no es necesario interrumpir la lactancia materna.

Fertilidad

La experiencia post-comercialización no sugiere que tramadol influya en la fertilidad. Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad. No se han realizado estudios sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol.

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 Viatris o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol fueron náuseas, mareo y somnolencia, que se observaron en más del 10% de los pacientes.

Para clasificar la incidencia de las reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos:

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 ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

| | |
|--|--|
| <u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> | |
| Frecuencia no conocida: | hipoglucemia |
| <u>Trastornos psiquiátricos</u> | |
| Frecuentes: | Estado de confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño |
| Poco frecuentes: | Depresión, alucinaciones, pesadillas |
| Raras: | Dependencia farmacológica, delirio |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | |
| Muy frecuentes: | Mareo, somnolencia |
| Frecuentes: | Cefalea, temblores |
| Poco frecuentes: | Contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia |
| Raras: | Ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla |
| Frecuencia no conocida: | Síndrome serotoninérgico |
| <u>Trastornos oculares</u> | |
| Raras: | Visión borrosa, miosis, midriasis |
| <u>Trastornos del oído y del laberinto</u> | |
| Poco frecuentes: | Tinnitus |
| <u>Trastornos cardíacos</u> | |
| Poco frecuentes: | Palpitaciones, taquicardia, arritmia |
| <u>Trastornos vasculares</u> | |
| Poco frecuentes: | Hipertensión, sofocos |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | |
| Poco frecuentes: | Disnea |
| Frecuencia no conocida: | Hipo |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | |
| Muy frecuentes: | Náuseas |
| Frecuentes: | Vómitos, estreñimiento, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia |
| Poco frecuentes: | Disfagia, melena |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | |
| Frecuentes: | Hiperhidrosis, prurito |
| Poco frecuentes: | Reacciones dérmicas (p. ej., erupción cutánea, urticaria) |
| <u>Trastornos renales y urinarios</u> | |
| Poco frecuentes: | Albuminuria, trastornos de la micción (disuria, retención urinaria) |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> | |
| Poco frecuentes: | Escalofríos, dolor torácico |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | |
| Poco frecuentes: | Aumento de transaminasas |
| <u>Estudio posterior a la comercialización</u> | |

| | |
|---------------------------------|-------|
| <u>Trastornos psiquiátricos</u> | |
| Muy raras: | Abuso |

Las siguientes reacciones adversas no se han observado en los estudios clínicos, pero se sabe que están relacionadas con la administración de tramadol o paracetamol:

Tramadol

| | |
|---|--|
| <u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> | |
| Frecuencia no conocida: | Los estudios posteriores a la comercialización de tramadol han mostrado casos raros de alteraciones en el efecto de warfarina, incluyendo el tiempo de prolongación de protrombina |
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | |
| Raras: | Reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia |
| <u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> | |
| Raras: | Cambios en el apetito |
| <u>Trastornos psiquiátricos</u> | |
| Muy raras: | Los siguientes síntomas se han observado tras la interrupción repentina de tramadol: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, hormigueo o entumecimiento, zumbido en los oídos y síntomas poco comunes del sistema nervioso central |
| Frecuencia no conocida: | Pueden aparecer otros síntomas de retirada, similares a los que aparecen con la interrupción de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Efectos adversos psíquicos pueden aparecer tras la administración de tramadol, con variaciones individuales en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y duración del tratamiento). Estos pueden incluir: alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), alteración en la actividad (normalmente supresión, ocasionalmente aumento) y alteración de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, comportamiento respecto a las decisiones, trastornos de la percepción). |
| <u>Trastornos cardiacos</u> | |
| Frecuencia no conocida: | Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | |
| Raras: | Depresión respiratoria |
| Frecuencia no conocida: | Se ha informado de agudización del asma, pero no se ha establecido una relación de causa |
| <u>Trastornos muscoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> | |
| Raras: | Debilidad motora |

Paracetamol

| | |
|--|---|
| <u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> | |
| Frecuencia no conocida: | Se han notificado casos de discrasias sanguíneas, incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero su causa no está necesariamente asociada con paracetamol. Varios informes sugieren que paracetamol puede causar hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios no hubo cambios en el tiempo de protrombina |
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | |
| Raras: | Puede ocurrir hipersensibilidad, incluyendo erupciones en la piel |
| <u>Trastorno del metabolismo y la nutrición</u> | |

| | |
|--|--|
| No Conocida | Se han notificado casos de acidosis piroglutámica (APG), cuando se utiliza paracetamol solo o con tratamiento concomitante de flucloxacilina, especialmente en pacientes con factores de riesgo y tratamiento prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5) |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | |
| Muy raras: | Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves |

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 del hidrocloreto de tramadol o del paracetamol o de ambos principios activos.

Síntomas de sobredosis de hidrocloreto de tramadol:

En principio, en la intoxicación con hidrocloreto de tramadol cabe esperar síntomas similares a los de otros analgésicos (opioides) de acción central. Estos incluyen, en particular, miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos del conocimiento, incluido coma, convulsiones y depresión respiratoria, que puede causar parada respiratoria.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Síntomas de sobredosis de 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 a 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 un fallo renal agudo con necrosis tubular, incluso en ausencia de daño hepático grave. También se han notificado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5 g a 10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (normalmente detoxificado correctamente con glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), se unen 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 debe extraerse una muestra de sangre, lo antes posible tras la sobredosis, para medir la concentración plasmática de paracetamol e hidrocloreto de tramadol y para realizar pruebas de la función hepática;
- realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT) 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 debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con diazepam.
- Hidrocloruro de 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. Si 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, deben 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 de paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa, 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 generales.

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, tramadol y paracetamol, código ATC: N02 AJ13

Mecanismo de acción

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides μ , δ y κ , con mayor afinidad con los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y la potenciación de la liberación de serotonina. Tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene efecto depresivo respiratorio. Tampoco resulta afectada la motilidad gastrointestinal. Los efectos cardiovasculares suelen ser leves. Se considera que la potencia del tramadol es entre una décima y una sexta parte de la de la morfina.

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

Tramadol/Paracetamol Viatris 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

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

Después de una dosis oral única de tramadol/paracetamol (37,5 mg + 325 mg), se alcanza una concentración plasmática máxima de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 μ g/ml

(paracetamol), respectivamente, al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol). La semivida media de eliminación $t_{1/2}$ es de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y de 2,5 h (paracetamol).

En los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos, tras la administración oral única y repetida de tramadol/paracetamol no se observaron cambios significativos clínicos en los parámetros cinéticos obtenidos por cada uno de los principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos utilizados 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 del paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar principalmente 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 de tramadol como de paracetamol; por lo tanto, Tramadol/Paracetamol Viatrix 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 del organismo, 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 intacta en la orina, mientras que el 60% de la dosis se excreta en forma de metabolitos.

Tramadol se metaboliza a través de O-desmetilación (catalizada por la enzima CYP2D6) a metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. M1 se metaboliza además por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es de 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.

Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías hepáticas principales: glucuronidación y sulfatación. La última vía se puede ver saturada rápidamente a dosis superiores a las dosis terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) se metaboliza por el citocromo P450 a un producto intermedio activo (N-acetil-benzoquinonimina) 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 eliminación del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos, más corta en los niños y ligeramente más prolongada en recién nacidos y en pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente mediante formación dosis dependiente de derivados glucuroconjugados 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 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 de tramadol/paracetamol.

La combinación de tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en ratas en dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg de 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 las costillas supernumerarias. Dosis más bajas, causantes de efectos menos intensos de toxicidad materna (10/87 y 25/217 mg/kg de 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 de los machos y hembras no se vio afectada.

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

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de origen tumoral relevantes con dosis no hepatotóxicas 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:

Almidón de maíz pregelatinizado

Almidón de maíz

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata (almidón de patata)

Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E-464), dióxido de titanio (E-171), triacetina, óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.

Blísteres de PVC-PVdC/Aluminio

Blísteres de PVC/Aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74844

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

Fecha de la primera autorización: 25/julio/2012

Fecha de la última renovación: 28/mayo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <https://www.aemps.gob.es/>