

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/paracetamol Normon 75 mg/650 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 75 mg de hidrocloreuro de tramadol y 650 mg de paracetamol.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos o casi blancos, alargados, biconvexos, con un diámetro de 19,5 x 8,5 mm y ranurados en una cara. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos de tramadol/paracetamol están indicados para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

La utilización de tramadol/paracetamol deberá limitarse 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

El uso de tramadol/paracetamol deberá limitarse 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 de cada paciente. Se debe usar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años)

Se recomienda una dosis inicial de un comprimido. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder 4 comprimidos de tramadol/paracetamol (equivalente a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol) por día.

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

Tramadol/paracetamol no debe administrarse en ningún caso durante más tiempo del estrictamente necesario (ver Sección 4.4). Si se requiere un uso repetido o un tratamiento a largo plazo con tramadol/paracetamol como resultado de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se debe realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones en el tratamiento, cuando sea posible), para evaluar si es necesario la continuación del tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de tramadol/paracetamol en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación (la vida media de eliminación de tramadol se incrementó en un 17% tras la administración oral). Por lo tanto, si es necesario, el intervalo de dosificación debe ampliarse de acuerdo con las necesidades 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 debe ser considerada cuidadosamente de acuerdo a los requerimientos del paciente (ver sección 4.4). Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso del medicamento 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), el intervalo de dosificación debe aumentarse a 12 horas. Dado que el tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, generalmente no es necesaria la administración postdiálisis para 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 debe ser considerada cuidadosamente, de acuerdo a las necesidades del paciente (ver sección 4.4).

Debido a la presencia de paracetamol, este medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros, o partidos por la mitad por la línea de rotura para facilitar la deglución, con suficiente líquido. No deben ser triturados ni masticados.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación alcohólica aguda, medicamentos hipnóticos o analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Tramadol/paracetamol no debe administrarse a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a su retirada (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

- No debe superarse la dosis máxima de 4 comprimidos del medicamento al día en adultos y adolescentes de 12 años o mayores. Para evitar una sobredosis involuntaria, se debe aconsejar a los pacientes que no excedan la dosis recomendada y no utilizar ningún otro medicamento que contenga paracetamol (incluyendo los medicamentos adquiridos sin receta) o hidrocloreuro de tramadol, al mismo tiempo, sin la recomendación de su médico.
- 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. En casos moderados, se debe considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en caso de insuficiencia respiratoria grave.
 - Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque 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 medicamentos que reduzcan el umbral de convulsión, especialmente 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 notificado convulsiones en pacientes que recibían tramadol a las dosis recomendadas. El riesgo puede aumentar cuando las dosis de tramadol exceden los límites recomendados.
 - No se recomienda el uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) (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.

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.

Precauciones especiales de empleo:

Se puede desarrollar tolerancia y dependencia física y/o psicológica, incluso a dosis terapéuticas. La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe revisarse periódicamente (véase sección 4.2). En los pacientes con dependencia de opiáceos y en los pacientes con antecedentes de uso indebido o dependencia de drogas, el tratamiento debe ser de corta duración y estar bajo supervisión médica.

Tramadol/paracetamol debe usarse 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 un aumento de la presión intracraneal.

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

Tramadol puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

En un estudio, se notificó que el uso de tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso aumentó la percepción intraoperatoria por parte del paciente. Hasta que no se disponga de más información, debe evitarse el uso de tramadol durante las fases superficiales de anestesia.

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

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.

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, confusión y coma.

- **Inhibidores de la MAO A selectivos**

Extrapolación de inhibidores MAO no selectivos.

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, confusión y coma.

- **Inhibidores de la MAO B selectivos**

Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, confusión y coma. En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), debe transcurrir un plazo de 2 semanas antes del 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 que la conducción de vehículos y el uso de máquinas sean peligrosos.

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- **Carbamacepina y otros inductores enzimáticos**

Riesgo de eficacia reducida y duración más corta debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

- **Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)**

Disminución del efecto analgésico por efecto de bloqueo competitivo en los receptores, con riesgo de aparición de 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 los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (ver sección 4.2), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina, puede provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

- **Otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos.**

Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en casos 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, antihistamínicos 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.

- Según sea médicamente apropiado, se debe realizar una evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administren simultáneamente compuestos similares al tramadol/paracetamol y a la warfarina debido a los informes de aumento del INR.

- 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-demetilados activos. La importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada.

- Medicamentos que reducen el umbral de las convulsiones, tales como bupropion, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción del paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y reducida por la 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:

Dado que este medicamento es una combinación fija de principios activos, incluyendo tramadol, no debe utilizarse durante el embarazo.

*** Datos relativos a paracetamol:**

Los resultados de estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas no han mostrado efectos adversos debido al uso de paracetamol en las dosis recomendadas.

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

*** Datos relativos a tramadol:**

Tramadol no debe utilizarse durante el embarazo ya que no se dispone de evidencias adecuadas 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:

Dado que este medicamento es una combinación fija de principios activos, incluyendo tramadol, no debe utilizarse durante la lactancia.

*** Datos relativos a paracetamol:**

Paracetamol es excretado en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. Los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia materna por parte de las mujeres que toman medicamentos que contienen paracetamol como único principio activo.

*** Datos relativos a tramadol:**

Aproximadamente un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. Durante el periodo inmediato posterior 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 materna, ajustada en función del 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 vigilancia posterior a la comercialización no sugiere un efecto del tramadol sobre la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron un efecto del tramadol sobre la fertilidad. No se realizó ningún estudio 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, mareos 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 tramadol/paracetamol son náuseas, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias de las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo a lo siguiente: 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 conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardiacos:

- Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, arritmia.

Trastornos del sistema nervioso:

- Muy frecuentes: mareo, somnolencia.
- Frecuentes: cefalea, temblores.
- Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia.
- Raros: ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla.
- Frecuencia indeterminada: Síndrome serotoninérgico

Trastornos psiquiátricos:

- Frecuente: estado de confusión, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, euforia, trastornos del sueño.
- Poco frecuentes: depresión, alucinaciones, pesadillas.
- Raros: delirio, dependencia farmacológica.

Vigilancia post-comercialización:

- Muy raro: abuso.

Trastornos oculares:

- Raros: visión borrosa, miosis, midriasis.

Trastornos del oído y del laberinto:

- Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos vasculares:

- Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Poco frecuentes: disnea.
- Frecuencia no conocida: hipo

Trastornos gastrointestinales:

- Muy frecuentes: náuseas.
- Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.
- Poco frecuentes: disfagia, melena.

Exploraciones complementarias:

- Poco frecuentes: aumento de las transaminasas hepáticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

- Frecuencia no conocida : hipoglucemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuentes: hiperhidrosis, prurito.
- Poco frecuentes: reacciones cutáneas (ej., rash, urticaria).

Trastornos renales y urinarios:

- Poco frecuentes: albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Poco frecuentes: escalofríos, 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: reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros: alteraciones 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 del tratamiento). Estos incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. alteraciones de la percepción, toma de decisiones).
- Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
- Pueden producirse síntomas del síndrome de abstinencia, similares 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 al interrumpir el tratamiento con tramadol hidrocloreuro son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.

Paracetamol:

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero no necesariamente estaban relacionadas causalmente 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, el tiempo de protrombina no cambió.
- En casos muy raros se han notificado reacciones graves de la piel.

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, se pueden observar los signos y síntomas de toxicidad de tramadol y/o paracetamol o de ambos.

Síntomas de sobredosis debidos a tramadol:

En principio, en caso de intoxicación con tramadol, son de esperar síntomas similares a los de otros analgésicos de acción central (opiáceos). Se trata, en particular, de la miosis, los vómitos, el colapso cardiovascular, los trastornos de la conciencia, incluido el coma, las convulsiones y la depresión respiratoria, incluido el paro respiratorio.

Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol:

La sobredosis es especialmente preocupante 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 considera que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (normalmente desintoxicado adecuadamente por el glutatión cuando se ingieren dosis normales de paracetamol) se une de forma irreversible al tejido hepático.

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 tras la sobredosis, 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 repetir 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 del 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 medirse 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, la 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 por vía oral o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no opioides.

Código ATC: N02AJ13

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 generalmente leves. La potencia del tramadol se considera 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 implicar efectos centrales y periféricos.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tramadol se administra en forma racémica y tanto la forma [-] como [+], así como su metabolito M1, se detectan en 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 significativos clínicos 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 intacta 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 se 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.

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 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 la descendencia de 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 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 humanos.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren que tramadol suponga un riesgo potencial para humanos

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. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad tras la administración oral de tramadol en dosis de hasta 50 mg/kg en la rata macho y 75 mg/kg en la rata hembra.

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 a dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Estudios en animales y la amplia experiencia en humanos no han evidenciado, hasta la fecha, toxicidad reproductiva.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución,

Hidroxipropilcelulosa,

Celulosa microcristalina,

Sílice coloidal,

Estearato de magnesio

Povidona

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blísteres de aluminio/PVC.
Envases conteniendo 10, 20, 30, 60 y 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Normon, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022