

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals 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.

Comprimidos recubiertos con película amarillo claros, alargados, biconvexos

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

El uso de Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals 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

*Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):*

Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals sólo debe utilizarse en pacientes con dolor moderado o intenso en los cuales se considere adecuada la combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis debe ajustarse individualmente en función de la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos recubiertos con película de Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales, pero no deben superarse los 8 comprimidos recubiertos con película (equivalentes a 300 mg de tramadol y 2.600 mg de paracetamol) al día.

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

Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals no debe tomarse en ningún caso durante un tiempo superior a lo estrictamente necesario (ver sección 4.4).

Si se requiere un tratamiento repetido o prolongado con Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals debido a la naturaleza o la gravedad del trastorno, se deberá mantener una vigilancia atenta y regular (siempre que sea posible, con pausas en el tratamiento) para evaluar si es necesario continuar con el tratamiento.

*Población pediátrica:*

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

*Población de edad avanzada:*

Se puede utilizar la dosis normal, pero hay que tener en cuenta que, en voluntarios mayores de 75 años, la semivida de eliminación del tramadol aumentó un 17% tras su administración oral. En personas mayores de 75 años se recomienda que el intervalo entre dosis no sea inferior a 6 horas debido a la presencia de tramadol.

*Insuficiencia renal:*

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.). En caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min.), el intervalo entre dosis debe prolongarse hasta las 12 horas. Como el tramadol se elimina muy despacio por hemodiálisis o hemofiltración, no suele ser necesaria la administración después de la diálisis para mantener la analgesia.

*Insuficiencia hepática:*

Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). En caso de disfunción hepática moderada, debe estudiarse detenidamente la prolongación del intervalo entre dosis (ver sección 4.4).

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 tramadol, paracetamol o a alguno de los excipientes.
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o fármacos psicótropos.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la 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**

*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 MYLAN Pharmaceuticals. Para evitar la sobredosis, se debe aconsejar a los pacientes que no superen la dosis recomendada y que no tomen otros medicamentos que contengan paracetamol (incluidos los medicamentos vendidos sin prescripción médica) o hidrocloruro de tramadol sin consultarlo con un médico.
- En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.), no se recomienda Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe utilizarse Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals (ver sección 4.3). El riesgo de sobredosis de paracetamol es mayor en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En caso de insuficiencia hepática moderada, debe estudiarse atentamente la prolongación del intervalo de administración.
- Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals no se recomienda en caso de insuficiencia respiratoria grave.
- El tramadol no está indicado como terapia de sustitución en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Se han observado convulsiones en pacientes predispuestos que estaban recibiendo tratamiento con tramadol y/o estaban siendo tratados con fármacos que pueden reducir 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 de convulsiones no deben ser tratados con Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals a menos que ello sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes que estaban recibiendo tramadol en las dosis recomendadas. El riesgo puede aumentar cuando la dosis de tramadol supera el límite máximo de la dosis recomendada correspondiente.
- No se recomienda el uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) (ver sección 4.5).

*Precauciones:*

- Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals debe utilizarse con precaución en pacientes dependientes de opioides, 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 consciencia por motivos desconocidos, pacientes con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria o aquellos con elevación de la presión intracraneal.
- En algunos pacientes la sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática.
- A dosis terapéuticas el tramadol puede causar síntomas de abstinencia. Se han notificado casos infrecuentes de dependencia y abuso (ver sección 4.8).
- Pueden producirse reacciones de abstinencia similares a las ocurridas durante la abstinencia de opioides (ver sección 4.8).
- En un estudio se observó que el uso de tramadol con enflurano y óxido nitroso durante la anestesia general potenciaba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que se disponga de más información, debe evitarse el uso de tramadol durante los planos de anestesia ligera.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores no selectivos de la MAO

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma.

- Inhibidores selectivos de la MAO-A

Por extrapolación de los inhibidores de la MAO no selectivos.

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma.

- Inhibidores selectivos de la MAO-B

Síntomas de excitación central similares a los del síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, se debe esperar un plazo de dos semanas antes de iniciar el 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.

- Carbamacepina y otros inductores enzimáticos

Riesgo de reducir la eficacia y la duración del efecto debido a la reducción de la concentración plasmática de tramadol.

- Agonistas/Antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)

Reducción del efecto analgésico por el bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta:

- Se han observado casos aislados de síndrome serotoninérgico asociados temporalmente al uso terapéutico de tramadol y otros medicamentos, como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y triptanes. Algunos de los signos del síndrome serotoninérgico son, por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono y diarrea.
- Otros derivados opioides (como fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución), barbitúricos y benzodiazepinas.  
Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en caso de sobredosis.
- Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados opioides (como fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, fármacos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofén.

Estos medicamentos pueden agravar la depresión central. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

- Al haberse observado un incremento del INR, se recomienda la evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administra Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals junto con medicamentos similares a la warfarina.
- Otros medicamentos que, según se sabe, inhiben el CYP3A4, como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y, probablemente, el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. La importancia clínica de esta interacción aún no se ha estudiado.

Medicamentos que reducen el umbral de convulsión, como bupropión, antidepresivos inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolepticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La tasa de absorción del paracetamol puede verse incrementada por la metoclopramida o la domperidona. La absorción puede verse reducida por la colestiramina.

En un número limitado de estudios, el uso del antiemético antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón en el periodo preoperatorio y posoperatorio aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Embarazo:*

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

##### Datos relativos al paracetamol:

Los resultados de estudios epidemiológicos durante el embarazo humano no han demostrado ningún efecto perjudicial del paracetamol utilizado a las dosis recomendadas.

##### Datos relativos al tramadol:

El tramadol no debe utilizarse durante el embarazo, al no existir datos suficientes que permitan garantizar la seguridad del tramadol en las mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes del parto o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En neonatos puede producir alteraciones del ritmo respiratorio no relevantes desde el punto de vista clínico. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede provocar síntomas de abstinencia en el neonato tras el nacimiento a consecuencia de la habituación.

##### *Lactancia:*

Dado que Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol, no debe tomarse durante la lactancia.

##### Datos relativos al paracetamol:

El paracetamol se excreta en la leche materna, aunque no en cantidades significativas desde el punto de vista clínico. Las referencias publicadas no contraindican la lactancia en mujeres que están tomando medicamentos que contienen paracetamol únicamente.

Datos relativos al tramadol:

El tramadol y sus metabolitos se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna. El lactante puede ingerir en torno al 0,1% de la dosis tomada por la madre. No debe tomarse tramadol durante la lactancia.

#### **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 MYLAN Pharmaceuticals 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)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente:

##### Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño

Poco frecuentes: depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia

Raros: dependencia farmacológica

##### Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: mareo, somnolencia

Frecuentes: cefalea, temblor

Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, parestesia, tinnitus

Raros: ataxia, convulsiones

##### Trastornos oculares:

Raros: visión borrosa

##### Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: vómitos, estreñimiento, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia

Poco frecuentes: disfagia, melena

Trastornos hepato biliares:

Poco frecuentes: niveles elevados de transaminasas hepáticas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: sudoración, prurito

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (p. ej., erupción cutánea, urticaria)

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: escalofríos, sofocos, dolor torácico.

Estudio posterior a la comercialización

Muy raro: abuso

Las siguientes reacciones adversas no se han observado en los estudios clínicos, pero no se puede descartar que sucedan, pues se sabe que están asociadas a la administración de tramadol o paracetamol:

Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, desmayo (colapso).
- La vigilancia del tramadol posterior a la comercialización ha puesto de manifiesto casos raros de alteraciones del efecto de la warfarina, incluida la prolongación del tiempo de protrombina.
- Casos raros: reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (p. ej., disnea, broncospasmo, respiración sibilante, edema angioneurótico) y reacción anafiláctica.
- Casos raros: alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.
- Tras la administración de tramadol pueden producirse efectos secundarios con variación individual de su intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y la duración del tratamiento). Estos pueden incluir: alteraciones del estado de ánimo (normalmente euforia, ocasionalmente disforia asociada a intranquilidad), alteraciones en la actividad (normalmente supresión, ocasionalmente aumento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., comportamiento respecto a las decisiones, trastornos de la percepción).
- Se ha observado una exacerbación del asma, aunque no se ha confirmado una relación causal con el medicamento.
- Pueden producirse los siguientes síntomas de abstinencia, similares a los síntomas de abstinencia de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, agitación, ansiedad, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Tras la retirada repentina del hidrocloreuro de tramadol se han observado muy raramente los siguientes síntomas: ataques

de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas poco comunes del sistema nervioso central.

#### Paracetamol

- Las reacciones adversas del paracetamol son raras, pero puede producirse hipersensibilidad, incluida erupción cutánea. Se han referido alteraciones del recuento sanguíneo, incluida trombocitopenia y agranulocitosis, aunque estas no estaban asociadas necesariamente de forma causal con el paracetamol.
- Diversos casos han sugerido que el paracetamol puede causar hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios no hubo variaciones en el tiempo de protrombina.

### **4.9 Sobredosis**

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

#### Síntomas de sobredosis de tramadol:

En principio, en la intoxicación con 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.

#### Síntomas de sobredosis de paracetamol:

La sobredosis es especialmente preocupante, sobre todo en niños. Los síntomas en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Al cabo de 12 o 48 horas desde la ingestión puede aparecer daño hepático. Pueden producirse alteraciones del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En la intoxicación grave, el fallo hepático puede derivar en encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse un fallo renal grave con necrosis tubular, incluso en ausencia de daño hepático grave. También se han notificado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Las dosis de paracetamol entre 7,5 g y 10 g o superiores, en adultos, pueden causar daño hepático. Se cree que las cantidades excesivas de un metabolito tóxico pueden unirse irreversiblemente al tejido hepático (al contrario de lo que suele ocurrir cuando se ingieren cantidades normales de paracetamol, que son destoxificadas de forma adecuada por el glutatión).

#### Tratamiento de urgencia:

- 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 determinar la concentración plasmática de paracetamol y tramadol y para realizar análisis hepáticos;

- deben realizarse análisis hepáticos al inicio (de la sobredosis) y deben repetirse en intervalos de 24 horas. Suele observarse un incremento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT) que se normaliza al cabo de una o dos semanas;
- debe vaciarse el estómago induciendo el vómito por irritación (cuando el paciente está consciente) o lavado gástrico;
- deben iniciarse medidas de soporte, como despejar las vías respiratorias y mantener la función cardiovascular; debe utilizarse naloxona para invertir la depresión respiratoria; los ataques deben controlarse con diazepam.
- el tramadol se elimina de la sangre mínimamente por hemodiálisis o hemofiltración. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de la intoxicación aguda por Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals con hemodiálisis o hemofiltración para la destoxicación.

Es esencial el tratamiento inmediato de la sobredosis de paracetamol. Incluso en ausencia de síntomas iniciales significativos, los pacientes deben ser enviados urgentemente a un hospital para recibir atención médica inmediata. Si un adulto o adolescente ha ingerido cerca de 7,5 g o más de paracetamol o si un niño ha ingerido > 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deberá efectuarse un lavado gástrico. La concentración de paracetamol en la sangre debe evaluarse 4 horas después de la sobredosis, con el fin de poder predecir el riesgo de daño hepático (a través del nomograma de sobredosis de paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa, que puede tener un efecto beneficioso en las 48 horas siguientes a la sobredosis. La administración de NAC intravenosa resulta más beneficiosa cuando se inicia en las 8 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis. No obstante, la NAC debe seguir administrándose si el tiempo transcurrido desde la sobredosis es superior a 8 horas y debe continuarse para un tratamiento completo. El tratamiento con NAC debe iniciarse inmediatamente si se sospecha que se ha producido una sobredosis masiva. Debe disponerse de medidas de soporte generales.

Sea cual sea la cantidad de paracetamol ingerida, el antídoto del paracetamol, NAC, debe administrarse lo antes posible, por vía oral o intravenosa, si es posible en las 8 horas siguientes a la sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros opioides; Tramadol, combinaciones, código ATC: N02AX52

#### **Analgésicos**

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , con mayor afinidad con los receptores  $\mu$ . 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. El 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 MYLAN Pharmaceuticals está clasificado por la OMS como un analgésico de Clase II y debe utilizarse en consecuencia según lo indicado por el médico.

## 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 un comprimido recubierto con película 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 µg/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 MYLAN Pharmaceuticals no se observaron variaciones significativas de los parámetros cinéticos obtenidos por cada uno de los ingredientes activos en comparación con los parámetros de los ingredientes activos utilizados solos.

### *Absorción:*

El tramadol racémico se absorbe rápidamente y casi por completo tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg se sitúa en torno al 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta hasta aproximadamente el 90%.

Tras la administración de Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals, la absorción oral del paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar principalmente en el intestino delgado. La concentración plasmática máxima de paracetamol se alcanza al cabo de 1 hora y no resulta modificada por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals con alimentos no tiene un efecto significativo en la concentración plasmática ni en el grado de absorción del tramadol ni del paracetamol; por consiguiente, Tramadol/Paracetamol MYLAN Pharmaceuticals se puede administrar con o sin alimentos.

### *Distribución:*

El tramadol presenta una alta afinidad con los tejidos ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Su unión con las proteínas plasmáticas es de alrededor el 20%.

El paracetamol parece experimentar una amplia distribución por la mayoría de los tejidos del organismo, excepto el tejido adiposo. Su volumen aparente de distribución está en torno a 0,9 l/kg. Una pequeña parte (~20%) del paracetamol se une a las proteínas plasmáticas.

### *Metabolismo:*

El tramadol se metaboliza ampliamente tras su administración oral. Cerca del 30% de la dosis se excreta inalterada en la orina, mientras que el 60% de la dosis se excreta en forma de metabolitos.

El tramadol es metabolizado por O-desmetilación (catalizado por la enzima CYP2D6) en el metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) en el metabolito M2. M1 es metabolizado nuevamente 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 fármaco original. La concentración plasmática de M1 es varias veces inferior a la del tramadol y es improbable que el efecto clínico varíe con una dosis múltiple.

El paracetamol se metaboliza sobre todo en el hígado a través de dos vías hepáticas principales: glucuronidación y sulfatación. Esta última vía puede saturarse rápidamente en dosis superiores a las dosis terapéuticas. Una pequeña parte (menos del 4%) es metabolizada por el citocromo P450 en un compuesto intermedio activo (N-acetilbenzoquinoneimina) que, en condiciones de uso normales, es inactivado rápidamente por el glutatión reducido y es excretado en la orina tras su conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.

#### *Excreción:*

El tramadol y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones. La semivida de eliminación del paracetamol es de 2 a 3 horas en adultos, más breve en niños y ligeramente más larga en neonatos y pacientes cirróticos. El paracetamol es excretado principalmente por la formación dependiente de la dosis 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 han llevado a cabo estudios preclínicos específicos con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos cancerígenos o mutagénicos o sus efectos en la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratógeno que se pueda atribuir al tratamiento en la prole de ratas tratadas oralmente con la combinación de Tramadol/Paracetamol.

Se ha demostrado que la combinación de Tramadol/Paracetamol es embriotóxica y fetotóxica en ratas en una dosis tóxica para la madre (50/434 mg/kg de tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en el ser humano. No se ha observado ningún efecto teratógeno en esta dosis. La toxicidad para el embrión y el feto dio lugar a una disminución del peso fetal y un aumento de las costillas supernumerarias. Las dosis inferiores, causantes de efectos tóxicos maternos menos graves (10/87 y 25/217 mg/kg de tramadol/paracetamol) no tuvieron efectos tóxicos en el embrión ni en el feto.

Los resultados de las pruebas de mutagenicidad estándar no pusieron de manifiesto ningún riesgo genotóxico potencial del tramadol en el ser humano.

Los resultados de los estudios de carcinogénesis no indican un riesgo potencial del tramadol en el ser humano.

Estudios en animales con dosis altas de tramadol han demostrado efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y la mortalidad neonatal asociados a la toxicidad materna. La

fertilidad reproductiva y el desarrollo de las crías no resultaron afectados. El tramadol atraviesa la placenta. No se observó ningún efecto en la fertilidad tras la administración oral de tramadol en dosis hasta 50 mg/kg en ratas macho y hasta 75 mg/kg en ratas hembra.

En amplias investigaciones no se ha encontrado ningún dato relevante de riesgo genotóxico del paracetamol en dosis terapéuticas (no tóxicas).

Los estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de origen tumoral relevantes con dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Los estudios en animales y la amplia experiencia en el ser humano no han demostrado datos de 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

Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)

Estearato de magnesio

#### Cubierta pelicular:

Opadry Amarillo 03K82345 (hipromelosa 6 cPs (E464), dióxido de titanio (E171), triacetina, óxido de hierro amarillo (E172))

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

### **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

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**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Julio de 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

19/07/2011