

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película amarillo claro, alargado, biconvexo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

El uso de tramadol/paracetamol debe restringirse a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera una combinación de tramadol y paracetamol (ver también sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos y adolescentes (mayores de 12 años)*

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

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Generalmente se debería seleccionar la dosis más baja efectiva para la analgesia.

Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos de tramadol/paracetamol. 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 entre dosis no deberá ser menor de 6 horas.

Tramadol/paracetamol 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 debido a la naturaleza o la gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso 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 en niños menores de 12 años. Por consiguiente, no se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes.

##### *Pacientes de edad avanzada*

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

#### *Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

No se recomienda el uso de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) (ver sección 4.4) y no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3 y 4.4).

Debido a que el tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, generalmente no es necesaria la administración postdiálisis con objeto de mantener la analgesia.

#### Forma de administración

Vía oral.

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o 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 máxima diaria de 8 comprimidos con cubierta pelicular de tramadol/paracetamol. 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 hidrocloreuro de tramadol sin consultarlo con un médico.
- 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 caso de insuficiencia hepática moderada, debe estudiarse atentamente la prolongación del intervalo de administración.
- Tramadol/paracetamol 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 la 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 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 (ver sección 4.5).
- No se recomienda el uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) (ver sección 4.5).

#### *Metabolismo del CYP2D6*

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

<b>Población</b>	<b>Prevalencia %</b>
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %

#### *Uso postoperatorio en niños*

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

#### *Niños con deterioro de la función respiratoria*

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo.

#### *Precauciones de empleo:*

- Tramadol/paracetamol 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 en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, pacientes con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria o aquellos con presión intracraneal elevada.
- En algunos pacientes la sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática.
- Incluso a dosis terapéuticas se pueden presentar síntomas de abstinencia y tolerancia. Raramente, se han observado casos de dependencia física y/o psicológica y abuso (ver sección 4.8).
- Pueden producirse síntomas de abstinencia similares a las ocurridas durante la abstinencia de opioides, incluso a dosis terapéuticas y en tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Pueden evitarse

disminuyendo el tratamiento en el momento de la interrupción, especialmente después de largos períodos de tratamiento.

- La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe revisarse periódicamente (ver 4.2). En pacientes con dependencia a opioides y en pacientes con una historia de abuso o dependencia a medicamentos, el tratamiento debe ser sólo por un periodo corto y bajo supervisión médica.
- 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 no se disponga de más información, debe evitarse el uso de tramadol durante las fases de anestesia ligera.
- Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de tramadol/paracetamol y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, el uso concomitante con medicamentos sedantes debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir tramadol/paracetamol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus entorno para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

#### Tramadol/Paracetamol Stada contiene sodio

Este medicamento contiene 0,34 mg de sodio (menos de 1 mmol de sodio (23 mg)) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

#### Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores de la MAO no selectivos

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

- Inhibidores de la MAO-B selectivos

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 concentración plasmática reducida del tramadol.

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

Reducción del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.

#### Uso concomitante que debe tenerse en cuenta:

- Uso terapéutico concomitante de tramadol y fármacos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidores de la recaptación serotonin-norepinefrina (SNRIs), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es más probable cuando se observa lo siguiente:
  - Clonus espontáneo
  - Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
  - Tremor y hiperreflexia
  - Hipertonía y temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  y clonus ocular inducible

La retirada de los fármacos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejora. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Se han observado casos aislados de síndrome serotoninérgico asociados temporalmente al uso terapéutico de tramadol y otros medicamentos serotoninérgicos, como triptanes.

- Otros derivados opioides (como fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución) y barbitúricos. 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, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos 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.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a que se potencia el efecto depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante debe ser limitado (ver sección 4.4).

- Al haberse observado un incremento del Ratio Internacional Normalizado (INR) con mayor sangrado y equimosis, se debe tener precaución y se recomienda la evaluación periódica del tiempo de protrombina cuando se administra Tramadol/paracetamol junto con medicamentos similares a la warfarina (derivados cumarínicos).
- 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. La importancia clínica de esta interacción aún no se ha estudiado.

- Tramadol puede provocar convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (como el bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).
- La velocidad de absorción del paracetamol puede verse aumentada 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 postoperatorio aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

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

##### Embarazo

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

Datos relativos a paracetamol:

Los resultados de estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas no han demostrado ningún efecto perjudicial del paracetamol utilizado a dosis recomendadas.

Datos relativos a tramadol:

Tramadol no debe utilizarse durante el embarazo ya que no se dispone de datos suficientes que permitan garantizar la seguridad del tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede producir alteraciones en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede provocar síntomas de abstinencia en recién nacidos tras el parto a consecuencia de la habituación.

##### Lactancia materna

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

Datos relativos a paracetamol:

El paracetamol se excreta en la leche materna, aunque no en cantidades clínicamente significativas. En las referencias publicadas, la lactancia no está contraindicada en mujeres que toman medicamentos que contienen únicamente paracetamol.

Datos relativos a tramadol:

Aproximadamente un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta a la leche. Durante el periodo inmediato que sigue el 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 vigilancia post-comercialización no sugiere un efecto del tramadol en la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron un efecto del tramadol sobre la fertilidad. No se ha llevado 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, mareo o alteraciones visuales mientras toman tramadol/paracetamol o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol fueron náuseas, mareo y somnolencia, observados 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 del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

##### 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

Raros: ataxia, convulsiones, síncope

##### Trastornos oculares:

Raros: visión borrosa

##### Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: Tinnitus

##### Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, arritmia

##### Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipertensión, sofocos

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales: Muy

frecuentes: náuseas

Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia

Poco frecuentes: disfagia, melena

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, dolor torácico.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: aumento de las transaminasas

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).
- Los estudios post-comercialización del tramadol han 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, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y reacción anafiláctica.
- Casos raros: alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.
- Tras la administración de tramadol pueden producirse efectos secundarios psíquicos con variación individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Estos pueden incluir: alteraciones del estado de ánimo (normalmente euforia, ocasionalmente disforia asociada a intranquilidad), cambios en la actividad (normalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., alteraciones en la percepción y el comportamiento decisorio).
- Se ha notificado un empeoramiento del asma aunque no se ha establecido 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, 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

- Muy raramente se han notificado casos de reacciones cutáneas.
- Las reacciones adversas del paracetamol son raras, pero puede producirse hipersensibilidad, incluida erupción cutánea. Se han notificado alteraciones del recuento sanguíneo, incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, aunque estas no estaban necesariamente relacionadas de forma causal con el paracetamol.

- Se han notificado varios casos que sugieren 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del 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, Website: [www.notificaram.es](http://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, de paracetamol o de ambos.

#### Síntomas de sobredosis debidos a 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, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión respiratoria, que puede causar parada respiratoria.

#### Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol:

La sobredosis es especialmente preocupante en niños. Los síntomas en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede aparecer entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. 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 incluso fallo renal agudo con necrosis tubular en ausencia de daño hepático grave. También se han observado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Dosis de paracetamol entre 7,5 g y 10 g o superiores, en adultos, pueden causar daño hepático. Se cree que 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 detoxificadas de forma adecuada por el glutatión).

#### 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 determinar la concentración plasmática de paracetamol y tramadol y para realizar análisis hepáticos;
- realizar análisis hepáticos al inicio (de la sobredosis) y deben repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT) que se normaliza al cabo de una o dos semanas;
- vaciar el estómago induciendo el vómito mediante irritación (cuando el paciente está consciente) o lavado gástrico;
- deben establecerse medidas de soporte tales como despejar las vías respiratorias y mantener la función cardiovascular; debe utilizarse naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques deben controlarse con diazepam.
- tramadol se elimina mínimamente de la sangre por hemodiálisis o hemofiltración. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de la intoxicación aguda por tramadol/paracetamol con hemodiálisis o hemofiltración para la destoxicación.

Es esencial el tratamiento inmediato de la sobredosis de paracetamol. Incluso en ausencia de síntomas tempranos 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. Las concentraciones de paracetamol en sangre debe evaluarse 4 horas después de la sobredosis, con el fin de poder predecir el riesgo 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, 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, NAC debe administrarse también si el tiempo transcurrido desde la sobredosis es superior a 8 horas y debe continuarse para completar la terapia. 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: N02AJ13

Analgésicos

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista puro no selectivo puro de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . 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. El tramadol tiene un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. Tampoco resulta afectada la motilidad gastrointestinal. Los efectos cardiovasculares suelen ser leves. Se considera que la potencia de tramadol es de una décima a 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 está clasificado como un analgésico de Clase II en la escala de la OMS 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 la semivida más larga) que la del paracetamol.

Tras la administración de una dosis oral única de un comprimido con cubierta pelicular 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 mg/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 de 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 de los parámetros cinéticos obtenidos para 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 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 al cabo de 1 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 en la concentración plasmática ni en el grado de absorción del tramadol ni del paracetamol; por consiguiente, Tramadol/Paracetamol se puede administrar con o sin alimentos.

#### Distribución:

Tramadol presenta una alta afinidad tisular ( $V_d$  =  $203 \pm 40$  l). La unión a proteínas plasmáticas es de un 20%.

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

#### Biotransformación:

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

El tramadol se metaboliza por O-desmetilación (catalizado por el enzima CYP2D6) a metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. M1 se metaboliza 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 profármaco. La concentración plasmática de M1 son varias veces inferiores a las del tramadol y es improbable que el efecto clínico varíe con una dosificación múltiple.

La inhibición de uno o ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

El paracetamol se metaboliza sobre todo en el hígado a través de dos vías hepáticas principales: glucuronización y la sulfatación. Esta última vía puede saturarse rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (menos del 4%) se metaboliza por el citocromo P450 a un compuesto intermedio activo (N-acetil-benzoquinonimina) que, en condiciones normales de uso, se inactiva 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 tóxico se ve aumentada.

#### Eliminación:

El tramadol y sus metabolitos se eliminan 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 recién nacidos y pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente mediante la 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 han llevado a cabo estudios preclínicos específicos con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos carcinogénicos o mutágenos o sus efectos en la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que se pueda atribuir al medicamento en las proles 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 a 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 ningún efecto teratogénico 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 de estándar de mutagenicidad no revelaron ningún riesgo genotóxico potencial del tramadol en el hombre.

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

Estudios en animales con dosis altas de tramadol han revelado efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal, asociada con toxicidad materna. La fertilidad reproductiva y el desarrollo de las crías no resultaron afectados. Tramadol atraviesa la placenta. No se ha observado ningún efecto en la fertilidad tras la administración oral de tramadol en dosis de hasta 50 mg/kg en ratas macho y hasta 75 mg/kg en ratas hembra.

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

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 demostrado datos de toxicidad reproductiva.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Almidón pregelatinizado (a partir de almidón de maíz)

Almidón de maíz

Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A)

Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)

Estearato de magnesio

#### Cubierta pelicular:

Amarillo Opadry 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**

36 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 o 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**

Laboratorio STADA S.L.  
Frederic Mompou, 5  
08960 Sant Just Desvern  
(Barcelona)

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

Tramadol/Paracetamol STADA 37,5 mg / 325 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N°Reg.: 74.896

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

Fecha de la primera autorización: Mayo de 2012

Fecha de la última renovación: Octubre 2020

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

Octubre 2020