

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

*Adulto y adolescentes (12 años y mayores)*

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

La dosis deberá ser ajustada individualmente de acuerdo a la respuesta del paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

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

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

Tramadol/paracetamol no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario (ver sección 4.4). Si se precisara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo con tramadol/paracetamol como resultado de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar si es necesario la continuación del tratamiento.

### *Población pediátrica*

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

### *Población de edad avanzada*

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

### *Trastorno renal/diálisis*

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

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol 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) debe aumentarse el intervalo de dosificación a 12 horas. 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.

### *Trastorno hepático*

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

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

### Método de administración

Vía oral.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Tramadol/paracetamol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa o que los han recibido en el transcurso de las dos últimas semanas (ver sección 4.5).

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

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Advertencias

- En adultos y adolescentes, de 12 años y mayores. No se debe exceder la dosis máxima de tramadol/paracetamol de 8 comprimidos. Con objeto de evitar sobredosis accidentales, se deberá avisar a los pacientes, no exceder la dosis recomendada y no utilizar al mismo tiempo cualquier otro medicamento conteniendo paracetamol (incluso los adquiridos sin receta) o tramadol hidrocloreuro, sin la recomendación de un médico.
- Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes tales como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:  
El uso concomitante de tramadol/paracetamol y medicamentos sedantes tales como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes cuyas opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se decide prescribir tramadol/paracetamol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis mínima eficaz, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.  
Deben vigilarse estrechamente los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación en los pacientes. Por ello, está altamente recomendado informar a los pacientes y sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).
- No se recomienda tramadol/paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- No se debe utilizar tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos de insuficiencia hepática moderada.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en insuficiencia respiratoria grave.
- Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con morfina.
- Se han observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con tramadol/paracetamol cuando sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes que recibían tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol exceden los límites superiores recomendados.

- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver sección 4.5).

#### Precauciones especiales de empleo

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

Tramadol/paracetamol se debe usar con precaución en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

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

Los síntomas de retirada pueden evitarse disminuyendo el tratamiento en el momento de la interrupción, especialmente después de largos períodos de tratamiento. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

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

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

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

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 de convulsión (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Está contraindicado el uso concomitante con

- Inhibidores de la MAO no selectivos

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

- Inhibidores de la MAO A selectivos

Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma

- Inhibidores de la MAO B selectivos

Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de MAO, debe de retrasarse dos semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con

- Alcohol

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

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

- Carbamacepina y otros inductores enzimáticos

Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol

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

Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia

Precauciones que hay que tener en cuenta en caso de uso concomitante:

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

Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en caso de sobredosis.

- Medicamentos sedantes tales como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor del SNC adicional. La dosis y duración del uso concomitante debe limitarse (ver sección 4.4).

- 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, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno.

Estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

- Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol/paracetamol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR con hemorragias mayores y equimosis.
- Otros medicamentos conocidos como 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.
- La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y la absorción reducida por colestiramina.
- En un número limitado de estudios la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

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

##### **Embarazo**

No debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que tramadol/paracetamol es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

##### *Datos relativos a paracetamol:*

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas no indican malformaciones o toxicidad fetal/neonatal. Paracetamol puede ser utilizado durante el embarazo si es clínicamente necesario, sin embargo se debe utilizar en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

##### *Datos relativos a tramadol:*

Tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

##### **Lactancia**

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

*Datos relativos a paracetamol:*

Paracetamol es excretado en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. En los datos disponibles publicados, la lactancia no está contraindicada en mujeres que toman medicamentos que contienen paracetamol como único principio activo

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

##### Lista tabulada de reacciones adversas

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

Sistema Órgano Clase	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a <1/100)	Raras ( $\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Desconocidas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos		confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia, trastornos del sueño.)	depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia.	dependencia farmacológica.		
Trastornos del sistema nervioso	mareo, somnolencia.	cefalea, temblores.	contracciones musculares involuntarias, parestesia,.	ataxia, convulsiones, síncope.		
Trastornos visuales				visión borrosa.		



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

Trastornos del hígado y del sistema biliar			aumento de las transaminasasa hepáticas		
Circunstancias sociales					abuso

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacionados con la administración de tramadol o paracetamol:

#### Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular.
- Los estudios post-comercialización de tramadol han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ej disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): cambios del apetito, debilidad motora, y depresión respiratoria.
- Pueden producirse efectos secundarios psíquicos tras la administración de tramadol que pueden variar individualmente en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración de la medicación). Estos incluyen cambios de humor (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (por ej. alteraciones en la percepción y el comportamiento decisorio).
- Se ha notificado un empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal.
- Pueden producirse síntomas 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 si tramadol hidrocloreuro se discontinúa de forma abrupta incluyen: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas sobre el SNC inusuales.

#### Paracetamol

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado también casos muy raros de

reacciones graves de la piel. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol.

- Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:  
<https://www.notificaram.es>.

### **4.9 Sobredosis**

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

#### Síntomas de sobredosis debidos a tramadol

En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión respiratoria e incluso parada respiratoria.

#### Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol

La sobredosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede comenzar a ser evidente entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. Pueden producirse anormalidades en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse incluso fallo renal agudo con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico (detoxificado correctamente mediante glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), se une de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

#### Tratamiento de emergencia

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.

- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible, para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se deberá utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam.
- Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con tramadol/paracetamol.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con

urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido  $\geq 150$  mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deberán ser sometidos a un lavado gástrico. Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales.

El antídoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Analgésicos

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  con una 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. Tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia de tramadol es de un décimo a un sexto la de la morfina.

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

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

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

### Absorción

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

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

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

### Distribución

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

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

### Biotransformación

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

Tramadol se metaboliza a través de O-desmetilación (catalizada por el enzima CYP2D6) a metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. M1

metaboliza además por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el profármaco. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces inferiores a las del tramadol, y la contribución al efecto clínico no parece que cambie con dosificación múltiple.

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-acetilbenzoquinoneimina), que, en condiciones normales de uso, se detoxifica rápidamente por el glutathione 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 las proles de las ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

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

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

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Recubrimiento Kollicoat IR [copolímero de macrogol polivinil alcohol]

Almidón de maíz pregelatinizado

Celulosa microcristalina

Almidón glicolato sódico (Tipo A)

Hidroxipropil celulosa

Estearato de magnesio

Película de recubrimiento:

Opadry II Beige 85F97409:

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol

Talco

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

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

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

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.



### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma S.L.U.

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

Alcobendas 28108 Madrid

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

72.504

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

Julio 2011/Junio 2014

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

Agosto de 2018