

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Sandoz 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 tramadol hidrocloreuro y 325 mg de paracetamol.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color melocotón, con forma de cápsula grabado con T37.5 en una cara y A325 por la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tramadol/paracetamol 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

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 se debe ajustar a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente.

Se debe seleccionar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

No se debe exceder la dosis de 8 comprimidos al día (equivalente a 300 mg de hidrocloreuro de tramadol y 2600 mg de paracetamol).

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

##### *Adultos y adolescentes (12 años y mayores)*

Se recomienda una dosis inicial de tramadol/paracetamol de dos comprimidos. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol hidrocloreuro 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 también 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.

#### *Edad avanzada*

Normalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años sin manifestaciones clínicas de insuficiencia renal o hepática. En pacientes de edad avanzada mayores de 75 años, se puede producir una prolongación de la eliminación. Por tanto, si es necesario, se debe aumentar el intervalo de dosificación de acuerdo con los requerimientos de cada paciente.

#### *Disfunción renal/diálisis*

La eliminación de tramadol se ve retrasada en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes se considerará cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis y de acuerdo a las características de los pacientes.

#### *Insuficiencia hepática*

La eliminación de tramadol se ve retrasada en pacientes con insuficiencia hepática. En estos pacientes se considerará cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis y de acuerdo a las características de los pacientes (ver sección 4.4).

Debido a la presencia de paracetamol, en caso de pacientes con insuficiencia hepática grave no se recomienda el uso de paracetamol/tramadol (ver sección 4.3).

#### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No se deben partir ni masticar.

### **4.3. Contraindicaciones**

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- intoxicación alcohólica aguda, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o medicamentos psicótrpos,
- Tramadol/paracetamol no se debe administrar a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) 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 mayores de 12 años, no se debe exceder la dosis máxima de 8 comprimidos al día de tramadol/paracetamol (equivalente a 300 mg de hidroclicloruro de tramadol y 2600 mg de paracetamol). Con objeto de evitar sobredosis accidentales, se debe avisar a los pacientes, no exceder la dosis recomendada y no utilizar al mismo tiempo cualquier otro medicamento conteniendo paracetamol (incluyendo los medicamentos adquiridos sin receta médica) o tramadol hidroclicloruro, sin la recomendación de un médico.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).

- No se debe utilizar tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Existe mayor riesgo de sobredosis con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos moderados.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en pacientes con 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 hidrocloreuro susceptibles a padecer ataques o tratados con medicamentos 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 se puede ver 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).

#### *Síndrome serotoninérgico*

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría.

#### *Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:*

El uso concomitante de tramadol/paracetamol comprimidos efervescentes y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir tramadol/paracetamol comprimidos efervescentes de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz menor y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (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%

#### Insuficiencia suprarrenal

En ocasiones los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible, una afección que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Entre los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluirse dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

#### Uso 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 se debe acompañar 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.

#### Precauciones de empleo

Se puede desarrollar tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo.

La necesidad clínica del tratamiento con analgésicos debe ser reevaluada regularmente (ver sección 4.2).

En pacientes dependientes de opioides y pacientes con historial clínico de abuso o dependencia a drogas, el tratamiento debe ser solo para un corto periodo de tiempo y bajo supervisión médica.

Tramadol/paracetamol se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o 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.

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

Se pueden producir síntomas de abstinencia similares a los que se producen durante la retirada de opioides, incluso a dosis terapéuticas y para tratamientos de corta duración (ver sección 4.8). Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. Raramente, se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

En un estudio, se informó que la utilización de 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.

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidos apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. Considere reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

#### **Tramadol/Paracetamol Sandoz contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; 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, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
  
- Inhibidores de la MAO A selectivos  
Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos.  
Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
  
- Inhibidores de la MAO B selectivos  
Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.  
En caso de tratamiento reciente con inhibidores MAO, se debe de retrasar 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 maquinarias.  
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:

- Tramadol puede inducir convulsiones e incrementar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral de convulsión (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

*Otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos) y barbitúricos*

Aumentan el riesgo de depresión respiratoria y pueden resultar mortales en caso de sobredosis.

*Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados*

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Las dosis y la duración del uso concomitante se debe limitar (ver sección 4.4).

*Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados de opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno.*

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

Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de tramadol/paracetamol y warfarina, por lo que cuando resulte conveniente desde el punto de vista médico, se deben realizar controles periódicos del tiempo de protrombina.

Otros medicamentos 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. No se ha estudiado la importancia clínica de estas interacciones.

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.

La velocidad de absorción de paracetamol se puede ver aumentada por metoclopramida o domperidona y la absorción reducida por colestiramina..

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

##### Embarazo

Tramadol/paracetamol no se debe utilizar durante el embarazo, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

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

Existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Estudios epidemiológicos sobre el neurodesarrollo en niños expuestos a paracetamol en el útero no muestran resultados concluyentes, si es clínicamente necesario, se puede utilizar paracetamol durante el embarazo, sin embargo, se debe usar la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible y en la frecuencia más baja posible.

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

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

##### Lactancia

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

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

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

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

Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3% de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no se debe administrar tramadol durante la lactancia o, como alternativa, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tramadol. En general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

##### Fertilidad

Los datos de seguimiento post comercialización no sugieren un efecto de tramadol en la fertilidad. En estudios animales tramadol no mostró un efecto en la fertilidad. No se realizaron estudios de fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol.

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

Tramadol hidrocloreuro puede causar somnolencia o mareo, que se puede ver aumentado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC). Si se produce, el paciente no debe conducir ni utilizar maquinarias.

#### 4.8. Reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

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, 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 ( $< 1/10.000$ )	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición						Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos		Estado de confusión, alteración del estado de ánimo, (ansiedad, nerviosismo, euforia) trastornos del sueño.	Depresión, alucinaciones, pesadillas.	Delirio, dependencia farmacológica.	Abuso	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, temblores.	Contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia.	Ataxia, convulsiones, síncope, trastorno en el habla.		Síndrome serotoninérgico
Trastornos oculares				Visión borrosa, miosis, midriasis.		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus.			
Trastornos cardiacos			Palpitaciones, taquicardia, arritmia.			
Trastornos vasculares			Hipertensión, sofocos.			
Trastornos			Disnea.			Hipo

respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.	Disfagia, melena			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis, prurito.	Reacciones cutáneas, (p. 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.			
Exploraciones complementarias			Aumento de las transaminasas.			

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

#### Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol).
- Los estudios post-comercialización de tramadol hidrocloreuro han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Raro: reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (p. ej. disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Raro: 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 disminuida, ocasionalmente aumentada) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej. alteraciones en la percepción y de la toma de decisiones).
- Se ha notificado un empeoramiento del asma aunque no se ha establecido una relación causal.
- Se pueden producir síntomas de síndrome de abstinencia al medicamento, 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 de paracetamol son raros pero se puede producir hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo.

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 paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.

Se han notificado casos muy raros de reacciones graves de la piel.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

Tramadol/ paracetamol es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, los síntomas pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad con tramadol hidrocloreto, 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 e incluso parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

##### 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. Se pueden producir alteraciones en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Se puede desarrollar 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 entre 7,5 y 10 g o más de paracetamol. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico (normalmente detoxificado correctamente con 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.

- Se deben establecer medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con diazepam.
- 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 se debe administrar 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 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: Analgésicos; Opioides en combinación con analgésicos no opioides, ATC: N02AX52.

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 ésto.

Población pediátrica

Se han investigado en ensayos clínicos en los que participaron más de 2.000 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los recién nacidos y los 17 años, los efectos de la administración enteral y parenteral de tramadol. Las indicaciones para el tratamiento del dolor estudiadas en esos ensayos incluyeron dolor después de la cirugía (principalmente abdominal), después de extracciones dentales quirúrgicas, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otras afecciones dolorosas que probablemente requieran tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

En dosis únicas de hasta 2 mg/kg o dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (hasta un máximo de 400 mg por día) se encontró que la eficacia del tramadol era superior a la del placebo y superior o igual al paracetamol, nalbufina, petidina o morfina en dosis bajas. Los ensayos realizados confirmaron la eficacia de tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y pediátricos mayores de 1 año.

## 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 tramadol se absorbe rápidamente tras su administración, su absorción es más lenta (y la semivida más larga) que la de 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 se alcanzan los 4,2 µg/ml (paracetamol) al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol) respectivamente. Las semividas de eliminación  $t_{1/2}$  medias son de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 2,5 h (paracetamol).

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

### Absorción

Tramadol racémico se absorbe 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 los alimentos.

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

Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías hepáticas fundamentales: la glucoronización y la sulfatación. La última vía se puede ver saturada rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) se metaboliza por el citocromo P450 a un producto intermedio activo (N-acetil-benzoquinonimina), que, en condiciones normales de uso, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina tras la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, la cantidad de este metabolito se ve aumentada

### Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. La semivida de 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% de paracetamol se excreta inalterado en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la semivida de ambos compuestos.

### Población pediátrica

La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de una dosis única y de dosis múltiples en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 16 años se ha encontrado que generalmente es similar a la de los adultos cuando se ajusta la dosis en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años y menores de esa edad.

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol pero no se ha descrito completamente. La información de los estudios, que incluyen este grupo de edad, indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 se incrementa de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan alrededor de un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se ha llevado a cabo ningún estudio preclínico con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos carcinogénicos o mutagénicos o sus efectos sobre la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en la descendencia de 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 de tramadol hidrocloreuro/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 hidrocloreuro/paracetamol), no produjeron efectos tóxicos ni en el embrión ni en el feto.

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

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

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

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

Estudios convencionales que utilizan los estándares actualmente aceptados para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo no están disponibles para paracetamol.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido:*

Copolímero de macrogol polivinil alcohol  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Celulosa microcristalina  
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) de patata  
Hiprolosa  
Estearato de magnesio

#### *Película de recubrimiento:*

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E 171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)  
Óxido de hierro negro (E 172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

Tras la apertura del envase, este medicamento es estable durante 50 días si se conserva entre 15°C y 30°C.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Tras la primera apertura, para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

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

Los comprimidos recubiertos con película se envasan en blísteres ALU/PVC insertados en envase de cartón o envasados en frasco de HDPE con cierre de PP.

Blíster: 2, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80 y 90 comprimidos recubiertos con película.

Envase de HDPE de 60 ml: o de envase de 10 comprimidos recubiertos con película.

Envase de HDPE de 75 ml: 100 comprimidos recubiertos con película.

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 las normativas locales.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Tramadol/Paracetamol Sandoz 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película EFG N° Reg.: 74080

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2011

Fecha de la última renovación: Abril 2016

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

Julio 2022

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