

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Krka 75 mg/650 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de hidrocloreuro de tramadol equivalentes a 65,88 mg de tramadol y 650 mg de paracetamol.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son ligeramente naranja, ovalados, biconvexos, ampliamente ranurados en ambas caras, dimensiones: 20 mm x 8 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos de Tramadol/Paracetamol Krka están indicados para el tratamiento sintomático del dolor moderado o intenso.

El uso de Tramadol/Paracetamol Krka debe reservarse a pacientes con dolor moderado o intenso en los que se considere se requiera una combinación de tramadol y paracetamol (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El uso de tramadol/paracetamol debe reservarse a pacientes con dolor moderado o intenso en los que se considere se requiera una combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe seleccionar generalmente la dosis más baja para la analgesia.

No debe excederse la dosis total de 4 comprimidos al día (equivalente a 300 mg de tramadol y 2 600 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 un comprimido de tramadol/paracetamol. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales, pero no deben superarse los 4 comprimidos (equivalentes a 300 mg de hidrocloreuro de tramadol y 2 600 mg de paracetamol) al día.

El intervalo de administración no debe ser inferior a 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 este medicamento debido a la naturaleza o la gravedad del trastorno, se deberá mantener una vigilancia atenta y regular (siempre que sea posible, con pausas en el tratamiento) para evaluar si es necesario continuar con el tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tramadol/paracetamol en niños menores de 12 años. Por lo tanto, 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

En pacientes con insuficiencia renal la eliminación de tramadol se encuentra retrasada. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática la eliminación de tramadol se encuentra 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 a la presencia de paracetamol, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido. El comprimido se puede dividir en dosis iguales. Sin embargo, no se deben romper ni masticar.

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 administrarse a pacientes en tratamiento 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 de 12 años y mayores. No se debe superar la dosis diaria máxima de 4 comprimidos 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 este medicamento.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave no se debe utilizar 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 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 este medicamento a menos que ello sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes que estaban recibiendo tramadol a las dosis recomendadas. El riesgo puede aumentar cuando la dosis de tramadol supera el límite máximo de la dosis recomendada correspondiente.
 - No se recomienda el uso concomitante de agonistas-antagonistas opiáceos (nalbupina, buprenorfina, pentazocina) (ver sección 4.5).

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

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.

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:

| Población | Prevalencia % |
|------------------|---------------|
| 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% |
| Europa del Norte | 1% a 2% |

Uso posoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el posoperatorio 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 posoperatorio 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.

Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides ocasionalmente pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere vigilancia y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir p.ej. dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Precauciones

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

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

Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Puede aparecer tolerancia y dependencia física y/o psicológica, incluso a dosis terapéuticas. La necesidad clínica para el tratamiento analgésico debe revisarse de modo regular (ver sección 4.2). En pacientes dependientes de opioides con historial de abuso o dependencia, el tratamiento sólo debe ser para un periodo corto o bajo supervisión médica.

Tramadol/paracetamol debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneal, pacientes propensos a convulsiones, pacientes con trastornos de las vías biliares, pacientes en estado de shock, pacientes con alteración del estado de consciencia por motivos desconocidos, pacientes con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria o aquellos con elevación de la presión intracraneal.

En algunos pacientes, la sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática.

Pueden producirse reacciones de abstinencia similares a las ocurridas durante la abstinencia de opioides a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Los síntomas de abstinencia pueden evitarse reduciendo la dosis 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 observó que el uso de tramadol con enflurano y óxido nitroso durante la anestesia general potenciaba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que se disponga de más información, debe evitarse el uso de tramadol durante la anestesia ligera.

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.

Sodio

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

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 2 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.
- **Carbamazepina 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 por efecto de bloqueo competitivo en los receptores, con el riesgo de aparición del síndrome de abstinencia.

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

- El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y medicamentos que disminuyen el umbral de crisis (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocanabinol) para producir convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden producir un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).
- *Otros derivados opioides* (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución). Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en caso de sobredosis.

- *Otros depresores del sistema nervioso central*, como otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución), otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, fármacos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofén. Estos fármacos pueden agravar la depresión central. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.
- Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados: El uso concomitante de Tramadol/Paracetamol Krka con estos medicamentos aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC y, por ello, las dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir (ver sección 4.4).
- 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.

En un número limitado de estudios, el uso del antiemético antagonista de los receptores 5-HT₃ *ondansetrón* en el periodo preoperatorio y posoperatorio aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Datos relativos a paracetamol

Estudios en animales son insuficientes para determinar toxicidad reproductiva. Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes.

Datos relativos a tramadol

No se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes del parto o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En neonatos puede producir alteraciones del ritmo respiratorio que normalmente no son relevantes desde el punto de vista clínico. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

Lactancia

Dado que Tramadol/Paracetamol Krka es una combinación fija de principios activos que incluyen tramadol, no se debe tomar durante la lactancia o alternativamente, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tramadol/paracetamol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de este medicamento.

Datos relativos a paracetamol

El paracetamol se excreta en la leche materna, aunque no en cantidades significativas desde el punto de vista clínico.

Datos relativos a tramadol

Aproximadamente el 0,1% de la dosis maternal de tramadol se excreta por la leche materna. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosificación oral diaria materna hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad principal de tramadol ingerida por el recién nacido del 3 % de la dosis ajustada

al peso materno. Por esta razón no se debe usar tramadol durante la lactancia o alternativamente, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tramadol. La interrupción de la lactancia no es necesaria generalmente tras una dosis única de tramadol.

Fertilidad

La supervivencia post-comercialización no sugiere un efecto del tramadol sobre la fertilidad.

Los estudios en animales no mostraron un efecto del tramadol sobre la fertilidad (ver sección 5.3). No se ha llevado a cabo ningún estudio de fertilidad con la combinación fija tramadol y paracetamol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hidrocloruro de tramadol puede causar somnolencia o mareo, que pueden verse potenciados por el alcohol u otros depresores del SNC. Si resulta afectado, el paciente no debe conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol fueron náuseas, mareo y somnolencia, que se observaron en más del 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas que pueden producirse durante el tratamiento con tramadol/paracetamol se clasifican en los siguientes grupos en orden de frecuencia:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- muy raras ($< 1/10\ 000$)
- no conocidas (Frecuencia que 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.

Frecuencia de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas:

| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|----------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|-----------|------------------------|
| 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 | delirio, dependencia farmacológica | abuso* | |
| Trastornos del sistema nervioso | mareo, somnolencia | cefalea, temblores | contracciones musculares involuntarias, | ataxia, convulsiones, síncope, | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--|--|
| | | | parestesia, amnesia | trastornos del habla | | |
| Trastornos oculares | | | | miosis, midriasis, visión borrosa | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | tinnitus | | | |
| Trastornos cardiacos | | | palpitaciones, taquicardia, arritmia | | | |
| Trastornos vasculares | | | hipertensión, sofocos | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | disnea | | | |
| Trastornos gastrointestinal es | náuseas | vómitos, estreñimient o, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia | disfagia, melena | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | sudoración, prurito | reacciones cutáneas (p. ej., erupción cutánea, urticaria) | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | albuminuria, trastornos de la micción (disuria, retención urinaria). | | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | escalofríos, dolor torácico. | | | |
| Pruebas complementari as | | | aumento de transaminas as | | | |

*Descrito en estudios de supervivencia post-comercialización

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

Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso (tramadol).
- La vigilancia del tramadol posterior a la comercialización ha puesto de manifiesto casos raros de alteraciones del efecto de la warfarina, incluida la prolongación del tiempo de protrombina.
- Casos raros: reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (p. ej., disnea, broncoespasmo, respiración sibilante, edema angioneurótico) y reacción anafiláctica.
- Casos raros: alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.
- Tras la administración de tramadol pueden producirse efectos secundarios con variación individual de su intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y la duración del tratamiento). Estos pueden incluir: alteraciones del estado de ánimo (normalmente estado de euforia, ocasionalmente disforia), alteraciones en la actividad (normalmente supresión, ocasionalmente aumento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., comportamiento respecto a las decisiones, trastornos de la percepción).
- Se ha observado una exacerbación del asma, aunque no se ha confirmado una relación causal con el medicamento.
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico.
- Pueden producirse los siguientes síntomas del síndrome 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.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuencia no conocida: hipo.

Paracetamol

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

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

Síntomas de sobredosis de tramadol

En principio, en la intoxicación con tramadol cabe esperar síntomas similares a los de otros analgésicos (opioides) de acción central. Estos incluyen, en particular, miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos del conocimiento, incluido coma, convulsiones y depresión respiratoria, que puede causar parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Síntomas de sobredosis de paracetamol

La sobredosis es especialmente preocupante, sobre todo en niños. Los síntomas en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Al cabo de 12 o 48 horas desde la ingestión

puede aparecer daño hepático. Pueden producirse alteraciones del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En la intoxicación grave, el fallo hepático puede derivar en encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse un fallo renal agudo con necrosis tubular aguda, incluso en ausencia de daño hepático grave. También se han notificado arritmias cardíacas y pancreatitis.

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

Tratamiento de urgencia

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento debe extraerse una muestra de sangre, lo antes posible tras la sobredosis, para determinar la concentración plasmática de paracetamol y tramadol y para realizar análisis hepáticos.
- Deben realizarse análisis hepáticos al inicio (de la sobredosis) y deben repetirse en intervalos de 24 horas. Suele observarse un incremento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT) que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Debe vaciarse el estómago induciendo el vómito por irritación (cuando el paciente está consciente) o lavado gástrico.
- Deben iniciarse medidas de soporte, como despejar las vías respiratorias y mantener la función cardiovascular; debe utilizarse naloxona para invertir la depresión respiratoria; los ataques deben controlarse con diazepam.
- El tramadol se elimina de la sangre mínimamente por hemodiálisis o hemofiltración. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de la intoxicación aguda por tramadol/paracetamol con hemodiálisis o hemofiltración para la detoxificación.

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

Independientemente de 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: Analgésicos, opioides en combinación con otros analgésicos no-opioides; tramadol y paracetamol, código ATC: N02AJ13

Analgésicos

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ , con mayor afinidad con los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de

noradrenalina y la potenciación de la liberación de serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene efecto depresivo respiratorio. Tampoco resulta afectada la motilidad gastrointestinal. Los efectos cardiovasculares suelen ser leves. Se considera que la potencia del tramadol es entre una décima y una sexta parte de la de la morfina.

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto de las propiedades analgésicas del paracetamol es desconocido y puede tener efectos centrales y periféricos.

Tramadol/Paracetamol Krka está clasificado por la OMS como un analgésico de Clase II y debe utilizarse en consecuencia según lo indicado por el médico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Después de una dosis oral única de un comprimido recubierto con película de tramadol paracetamol (37,5 mg + 325 mg), se alcanza una concentración plasmática máxima de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 µg/ml (paracetamol), respectivamente, al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol). La semivida media de eliminación $t_{1/2}$ es de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y de 2,5 h (paracetamol).

En los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos, tras la administración oral única y repetida de la combinación de tramadol/paracetamol a dosis fijas, no se observaron variaciones significativas de los parámetros cinéticos obtenidos por cada uno de los ingredientes activos en comparación con los parámetros de los ingredientes activos utilizados solos.

Absorción

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

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

La administración oral de tramadol/paracetamol 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 Krka se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

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

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

Biotransformación

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

El tramadol es metabolizado por O-desmetilación (catalizado por la enzima CYP2D6) en el metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) en el metabolito M2. M1 es metabolizado nuevamente por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es de 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el fármaco original. La concentración plasmática de M1 es varias veces inferior a la del tramadol y es improbable que el efecto clínico varíe con una dosis múltiple.

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

Eliminación

El tramadol y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones.

La semivida de eliminación del paracetamol es de 2 a 3 horas en adultos, más breve en niños y ligeramente más larga en neonatos y pacientes cirróticos. El paracetamol es excretado principalmente por la formación dependiente de la dosis de derivados glucuroconjugados y sulfoconjugados. Menos del 9% del paracetamol se excreta inalterado en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la semivida de ambos compuestos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se han llevado a cabo estudios preclínicos específicos con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos cancerígenos o mutagénicos o sus efectos en la fertilidad.

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

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

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

Estudios en animales con dosis altas de tramadol han demostrado efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y la mortalidad neonatal asociados a la toxicidad materna. La fertilidad reproductiva y el desarrollo de las crías no resultaron afectados. El tramadol atraviesa la placenta. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada.

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

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

Almidón de maíz pregelatinizado
Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A)
Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular

Hipromelosa (E464)
Macrogol 400
Polisorbato 80
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (PVC/lámina blanca de PVDC, lámina de aluminio): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película (blisters con 10 comprimidos), en un estuche.

Blíster a prueba de niños (PVC/lámina blanca de PVDC, papel/lámina de aluminio): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película (blisters con 10 comprimidos), en un estuche.

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 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76.781

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2023

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/>)