

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Aurovitas 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 hidroclicloruro de tramadol y 325 mg de paracetamol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo pálido, oblongos, biconvexos, con la marca "I 03" en una de las caras y lisos por la otra. El tamaño es 15,5 mm × 6,35 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hidroclicloruro de tramadol/paracetamol está indicado para el tratamiento sintomático del dolor de moderado a intenso. La utilización de hidroclicloruro de tramadol/paracetamol deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol (ver también sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

La utilización de hidroclicloruro de tramadol/paracetamol deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a grave requiera la combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis debe ajustarse de manera individual de acuerdo a la intensidad del dolor y a la respuesta de cada paciente.

Se recomienda una dosis inicial de hidroclicloruro 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 2.600 mg de paracetamol) al día.

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

Hidroclicloruro de 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 hidroclicloruro de 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, cuando sea posible), para evaluar si es necesario la continuación del tratamiento.

Niños

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

Pacientes de edad avanzada

Se pueden utilizar las dosis recomendadas, sin embargo, debe tenerse en cuenta que en voluntarios mayores de 75 años, la vida media de eliminación de tramadol aumentó en un 17% tras su administración oral. En pacientes mayores de 75 años se recomienda que el intervalo mínimo entre dosis sea de 6 horas, debido a la presencia de tramadol.

Insuficiencia renal

Debido a su contenido en tramadol, no se recomienda el uso de hidrocloreto de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min), la dosis debe incrementarse a intervalos de 12 horas. Ya que tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, no se requiere la administración tras diálisis para mantener la analgesia.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, no debe utilizarse hidrocloreto de tramadol/paracetamol (ver sección 4.3). En casos moderados, se debe considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosis (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

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

Objetivos del tratamiento e interrupción

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol/paracetamol, debe acordarse con el paciente una estrategia terapéutica que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan para su finalización, de acuerdo con las pautas para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a tramadol, paracetamol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Hidrocloreto de tramadol/paracetamol no se debe administrar a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa, ni en durante las dos primeras semanas después de dejar de tomarlos (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave.

- Epilepsia no controlada con el tratamiento (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

- En adultos y adolescentes de 12 años y mayores. No debe excederse la dosis máxima de 8 comprimidos de hidroclicloruro de tramadol/paracetamol. Para evitar sobredosis accidentales, se debe advertir a los pacientes que no excedan la dosis recomendada y que no utilicen al mismo tiempo cualquier otro medicamento que contiene paracetamol (incluyendo los medicamentos sin receta médica) o hidroclicloruro de tramadol, sin la recomendación de un médico.
- No se recomienda hidroclicloruro de tramadol/paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- No se debe utilizar hidroclicloruro de 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. En casos moderados, debe valorarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación.
- No se recomienda hidroclicloruro de 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 convulsiones 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 hidroclicloruro de tramadol/paracetamol cuando sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes en tratamiento con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando se excede el límite posológico recomendado de tramadol.
- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver sección 4.5).

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

El uso concomitante de tramadol/paracetamol y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o medicamentos relacionados, puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción simultánea con medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no es posible un tratamiento alternativo. Si se decide prescribir tramadol/paracetamol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe hacer un estrecho seguimiento de los pacientes por si apareciesen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, es muy recomendable informar a los pacientes y sus cuidadores de que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Tolerancia y trastornos por uso de opiáceos (abuso y dependencia)

La tolerancia, la dependencia física y psicológica y el trastorno por consumo de opiáceos (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opiáceos como tramadol/paracetamol. El uso repetido de tramadol/paracetamol puede conducir al trastorno por uso de opiáceos. Una dosis más alta y una duración

más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o mal uso intencionado de tramadol/paracetamol puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar una TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el abuso de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol/paracetamol y durante el mismo, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, el paciente también debe ser informado sobre los riesgos y signos de TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Los pacientes deberán ser vigilados para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitudes de reposición demasiado tempranas). Esto incluye la revisión de opiáceos y psicofármacos concomitantes (como las benzodiacepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Precauciones especiales de empleo:

La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe ser revisada regularmente (ver sección 4.2). Hidrocloruro de tramadol/paracetamol se debe utilizar 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.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

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

Pueden originarse síntomas de reacción por retirada, similares a los que ocurren durante la retirada de opioides, incluso a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Los síntomas de retirada (a opioides) pueden evitarse disminuyendo el tratamiento en el momento de la interrupción, especialmente después de largos periodos de tratamiento. 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.

Metabolismo del CYP2D6

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%
Europea del norte	1% a 2%

Uso postoperatorio en niños

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

Niños con deterioro de la función respiratoria

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

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.

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.

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.

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.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) 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 de la 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 la MAO, debe 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 de la acción 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:

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, 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 provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Otros derivados opioides (incluidos medicamentos antitusivos y tratamientos sustitutivos), benzodiazepinas y barbitúricos incrementan el riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal en casos de sobredosis.
- Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluidos medicamentos antitusivos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno. Estos fármacos pueden provocar depresión central aumentada. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.
- Según se considere médicamente apropiado, debe evaluarse periódicamente el tiempo de protrombina cuando se administra hidrocloreto de tramadol/paracetamol de forma concomitante con compuestos del tipo warfarina, ya que se han notificado casos de aumento del INR.
- Otros fármacos inhibidores del CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo de los metabolitos activos O-desmetilados. No se ha estudiado la relevancia clínica de tales interacciones.
- Los medicamentos que reducen el umbral convulsivo, como bupropión, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por metoclopramida o domperidona y la absorción reducida por colestiramina.
- En un número limitado de estudios la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de opioides con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o medicamentos relacionados, aumenta el riesgo de sedación profunda, depresión respiratoria, hipotensión, coma y muerte debido al efecto aditivo depresor del SNC. Debe limitarse la dosis y la duración del uso simultáneo (ver sección 4.4).

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

Hidrocloreto de tramadol/paracetamol no se debe utilizar durante el embarazo debido a que es una combinación a dosis fijas de principios activos incluyendo tramadol.

- Datos relativos a paracetamol:
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. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz 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 dependencia.

Lactancia

Hidrocloruro de tramadol/paracetamol no se debe utilizar durante la lactancia debido a que es una combinación a dosis fijas 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.

Fertilidad

La experiencia postcomercialización no sugiere que tramadol influya en la fertilidad.

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad. No se han realizado estudios sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tramadol puede causar somnolencia o mareo, lo que puede verse aumentado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC).

Si se produce, el paciente no debe conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

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

Trastornos cardiacos:

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$): mareo, somnolencia.
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cefalea, temblores.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): contracciones musculares involuntarias, parestesia, tinnitus.
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla.

Trastornos psiquiátricos:

- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia.
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): dependencia farmacológica.

Vigilancia post-comercialización:

- Muy raras ($< 1/10.000$): abuso.

Trastornos oculares:

- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): visión borrosa, miosis, midriasis.

Trastornos del sistema respiratorio:

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): disnea.
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipo.

Trastornos gastrointestinales:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$): náuseas.
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): vómitos, estreñimiento, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): disfagia, melena.

Trastornos del sistema hepático y biliar:

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): aumento de las transaminasas hepáticas.

Trastornos de la piel y anejos:

- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): sudoración, prurito.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): reacciones cutáneas (ej., rash, urticaria).

Trastornos del sistema urinario:

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales:

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): escalofríos, sofocos, dolor torácico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipoglucemia.

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 (tramadol).
- 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 ejemplo, 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 (alteraciones en la percepción y el comportamiento decisorio).
- Se ha notificado un empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido una relación causal.
- Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.
Otros síntomas que se han observado muy raramente si el hidrocloreuro de tramadol se interrumpe de forma brusca incluyen: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): síndrome serotoninérgico.

Paracetamol

- Los efectos adversos de paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con 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.
- En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves.

Farmacodependencia

El uso repetido de tramadol/paracetamol puede provocar drogodependencia, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de drogodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Hidrocloruro de tramadol/paracetamol es una combinación a dosis fijas de principios activos. En caso de sobredosis, se pueden observar los signos y síntomas de toxicidad de tramadol, de paracetamol o de ambos.

Síntomas de sobredosis debidos a tramadol:

En principio, en la intoxicación con tramadol, 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, incluso hasta 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. Pueden producirse anomalías 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 notificado 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 de paracetamol (que normalmente se detoxifica de forma adecuada mediante conjugación con glutatión, cuando se toman dosis normales de paracetamol), se une de forma irreversible al tejido hepático.

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 tras la sobredosis 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; debe utilizarse naloxona para revertir la depresión respiratoria; las convulsiones pueden controlarse con diazepam.
- Tramadol se elimina mínimamente del suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con hidrocloruro de tramadol/paracetamol.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser trasladados urgentemente al hospital 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 ≥ 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 también administrarse aunque hayan transcurrido más de 8 horas tras la sobredosificación y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, se debe iniciar inmediatamente el tratamiento con NAC. Debe disponerse de medidas generales de soporte. El antídoto de paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, dentro de las primeras 8 horas tras la sobredosificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Tramadol y paracetamol, 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 μ , δ y κ con una mayor afinidad por los receptores μ . 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 tiene un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. 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.

Hidrocloruro de 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 en la sangre se detectan las formas [-] y [+] de tramadol y su metabolito M1. 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 μ 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 de dosis únicas y de dosis repetidas de hidrocloreto 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 administran 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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, de manera que hidrocloreto de tramadol/paracetamol puede administrarse con independencia de las comidas.

Distribución

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,B}=203 \pm 40$ 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 intacta en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

Tramadol se metaboliza mediante O-desmetilación (catalizada por el enzima CYP2D6) a metabolito M1, y mediante 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 fármaco original. 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 administración de dosis múltiples.

Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías hepáticas fundamentales: glucuronidación y 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-benzoquinoneimina) 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 los riñones. 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 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 afectada la función reproductora ni el desarrollo 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 ratas macho y 75 mg/kg en ratas hembra.

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

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de tipo tumoral relevantes a dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz

Celulosa en polvo
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

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

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol/Paracetamol Aurovitas comprimidos recubiertos con película está disponible en envases blíster de PVC/PVdC-lámina de aluminio o en envases blíster de PVC blanco opaco/PVdC-PVC a prueba de niños provistos de una lámina de aluminio y en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) blancos y opacos con cierre de polipropileno.

Tamaños de envase:

Blísteres: 10, 20, 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película.
Frascos de PEAD: 30, 250 y 1.000 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.767

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2013

Fecha de la última renovación: Diciembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2024

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/>).