

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Brill Pharma 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.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película
(comprimido)

Comprimidos biconvexos, recubiertos con película, de color amarillo claro, con forma de cápsula y grabados con la leyenda "C8" en un lado y lisos por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tramadol/Paracetamol está indicado en el tratamiento sintomático del dolor de moderado a intenso. El uso de Tramadol/Paracetamol debe restringirse a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera una combinación de tramadol y paracetamol (véase la sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El uso de este medicamento debe restringirse a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso se considere que requiere una combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe seleccionar la dosis eficaz más baja que permita lograr la analgesia. No debe excederse la dosis total 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 (de 12 años en adelante):

Se recomienda utilizar una dosis inicial de dos comprimidos. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, aunque sin superar los 8 comprimidos (equivalentes a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol) al día. El intervalo de dosificación no debe ser inferior a seis horas.

Tramadol/Paracetamol no debe administrarse en ningún caso durante más tiempo de lo estrictamente necesario (véase la sección 4.4). Si es preciso utilizar repetidamente o instaurar un tratamiento a largo plazo con Tramadol/Paracetamol debido al carácter y a la gravedad de la enfermedad, deberá llevarse a cabo una vigilancia atenta y regular (con descansos del tratamiento, si es posible) para evaluar si es necesario continuar con el tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 12 años. Por tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada

Por lo general, no suele ser necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años de edad que no presenten signos clínicos de insuficiencia hepática o renal. En pacientes mayores de 75 años puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, los intervalos de dosificación deben alargarse según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal /dialisis

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, la eliminación de tramadol se ve 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 Tramadol/Paracetamol en caso de insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Forma de administración:

Únicamente por vía oral.

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al tramadol, al paracetamol o a alguno de los excipientes del medicamento incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicotrópicos.
- Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película no deberá administrarse a pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa o que hayan abandonado ese tratamiento durante las dos semanas anteriores (véase la sección 4.5).
- Insuficiencia hepática grave.

Epilepsia no controlada mediante tratamiento (véase la sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

- En adultos y adolescentes de 12 años en adelante no debe superarse la dosis máxima de 8 comprimidos de Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película. Para evitar sobredosis involuntarias, debe recomendarse a los pacientes que no superen la dosis recomendada y que no consuman simultáneamente ningún otro producto que contenga paracetamol (ni siquiera los adquiridos sin receta) ni tramadol sin haber consultado con un médico.
- No se recomienda utilizar Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/mm).
- No deberá utilizarse Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase la sección 4.3). El riesgo de sobredosis de paracetamol es mayor en pacientes con hepatopatías alcohólicas no cirróticas. En casos moderados debe sopesarse cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación.
- No se recomienda utilizar Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película en caso de insuficiencia respiratoria grave.
- El tramadol no resulta adecuado como sustituto en los pacientes dependientes de los opioides. A pesar de ser un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas del síndrome de abstinencia de la morfina.

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a las crisis epilépticas o que tomen otros medicamentos que reduzcan el umbral de crisis, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos, los analgésicos de acción central o los anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los pacientes susceptibles a las crisis deben recibir tratamiento con Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película solo si es estrictamente necesario. Se han descrito convulsiones en pacientes que recibían tramadol a los niveles de dosis recomendados. El riesgo puede incrementarse si las dosis de tramadol exceden el límite superior de dosis recomendado.

- No se recomienda el consumo concomitante de agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) (véase la sección 4.5).

Precauciones de empleo

La tolerancia y dependencia física y / o psicológica puede producirse incluso a dosis terapéuticas. La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe ser revisada regularmente (ver sección 4.2). En pacientes con dependencia a opioides y en pacientes con historia clínica de abuso o dependencia a medicamentos, el tratamiento sólo debe durar un período corto y bajo supervisión médica. Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismos craneales, con tendencia a los trastornos convulsivos o de las vías biliares, en estado de shock, en estados alterados de consciencia por motivos desconocidos, que presenten problemas que afecten al centro respiratorio

o a la actividad respiratoria, o que muestren una presión intracraneal elevada. Cuando un paciente ya no requiere terapia con tramadol, puede ser recomendable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

El consumo de dosis excesivas de paracetamol puede ser causa de hepatotoxicidad 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 períodos de tratamiento. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

En un estudio se describió que el consumo de tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nítrico incrementaba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que se disponga de más información, debe evitarse el uso de tramadol en caso de anestesia superficial.

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

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores no selectivos de la MAO

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

- Inhibidores selectivos de la MAO-A

Extrapolación de los inhibidores no selectivos de la MAO

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

- Inhibidores selectivos de la MAO-B

Síntomas de excitación central que recuerdan al síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblor, confusión e incluso coma.

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

No se recomienda el uso concomitante con:

- Alcohol

El alcohol incrementa el efecto sedante de los analgésicos opioides.

Su efecto sobre el estado de alerta puede hacer que resulte peligroso conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- Carbamazepina y otros inductores enzimáticos
Riesgo de menor eficacia y duración debido al descenso de las concentraciones plasmáticas de tramadol.
- Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina).
Disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo en los receptores, con riesgo de que se produzca síndrome de abstinencia.

Uso concomitante que requiere consideración:

- El tramadol puede provocar convulsiones e incrementar la posibilidad de que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral de crisis (como bupropión, mirtazapina o tetrahidrocannabinol) provoquen convulsiones.

El uso terapéutico concomitante de tramadol y serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), los inhibidores de la MAO (véase la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos y la mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. Es probable que exista síndrome serotoninérgico si se observa uno de los signos siguientes:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ y clonus inducible u ocular.

La abstinencia de serotoninérgicos suele desembocar en una rápida mejoría. El tratamiento dependerá del tipo y de la gravedad de los síntomas.

- Otros derivados opioides (incluidos los antitusivos y los tratamientos sustitutorios), benzodiazepinas y barbitúricos.

Mayor riesgo de depresión respiratoria, que puede ser letal en caso de sobredosis.

- Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluidos los antitusivos y los tratamientos sustitutorios), los barbitúricos, las benzodiazepinas, otros ansiolíticos, los hipnóticos, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos sedantes, los neurolepticos, los antihipertensivos de acción central, la talidomida y el baclofeno.
- Estos fármacos pueden provocar una mayor depresión central. Su efecto sobre el estado de alerta puede hacer que resulte peligroso conducir vehículos y utilizar maquinaria.
- Si resulta médicamente adecuado, debe realizarse una evaluación periódica del tiempo de protrombina en caso de administración concomitante de Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película y compuestos similares a la warfarina debido a que se han descrito casos de incremento del INR.
- En un número limitado de estudios, la administración pre- o posoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT₃ ondansetrón incrementó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

- Medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol, no debe utilizarse durante el embarazo.

- Datos relativos a paracetamol:

Los estudios epidemiológicos sobre embarazos humanos no han mostrado efectos nocivos debidos al paracetamol cuando se ha utilizado a las dosis recomendadas.

- Datos relativos a tramadol:

No debe utilizarse tramadol durante el embarazo, ya que no se dispone de evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. La administración de tramadol antes o durante el parto no afecta a la contractilidad uterina. En neonatos puede producir cambios en la frecuencia respiratoria que por lo general carecen de relevancia clínica. El tratamiento de larga duración durante el embarazo puede dar lugar a síntomas de abstinencia en el neonato tras el nacimiento como consecuencia de la habituación.

Lactancia:

Dado que Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol, no debe ingerirse durante la lactancia.

- Datos acerca del paracetamol:

El paracetamol se excreta en la leche materna, pero no en cantidades clínicamente significativas. Según los datos publicados de que se dispone, no está contraindicada la lactancia en mujeres que consuman medicamentos cuyo único principio activo sea el paracetamol.

- Datos acerca del tramadol:

Aproximadamente un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta a la leche materna. Durante el período 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. Tras la administración de una dosis única de tramadol, no es necesario interrumpir la lactancia materna.

Fertilidad

La experiencia post-comercialización 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, efecto que puede verse potenciado por el alcohol o por otros depresores del SNC. Si se encuentra afectado, el paciente no debe conducir ni manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación paracetamol/tramadol fueron 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:	Frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, arritmia

Trastornos oculares:

Raras: visión borrosa, miosis, midriasis.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

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

Poco frecuentes: disfagia, melena.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: escalofríos, dolor torácico.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: aumento de transaminasas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

Trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico: Muy frecuentes: mareo, somnolencia Frecuentes : cefalea, temblores

Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia

Raras: ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: confusión, cambios en el estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño

Poco frecuentes: depresión, alucinaciones, pesadillas

Raras: dependencia farmacológica

Farmacovigilancia

Muy raras: abuso

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes : disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: hiperhidrosis, prurito

Poco frecuentes: reacciones dérmicas (p. ej., exantema, urticaria)

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: albuminuria, trastornos miccionales (disuria y retención urinaria).

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

Aunque no se hayan observado en ensayos clínicos, no se puede descartar la aparición de las siguientes reacciones adversas que se sabe están asociadas a la administración de tramadol o de paracetamol:

Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso (tramadol).
- Durante la fase de farmacovigilancia de tramadol se han observado en raras ocasiones alteraciones del efecto de la warfarina, incluida la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (p. ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia
- Casos raros (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$): alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria
- Tras la administración del tramadol pueden producirse efectos adversos psíquicos que pueden variar individualmente en cuanto a intensidad y carácter (en función de la personalidad y de la duración del tratamiento). Esto incluye cambios en el estado de ánimo (por lo general, euforia y ocasionalmente disforia), cambios en el grado de actividad (por lo general, supresión y ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., alteraciones de la percepción y del comportamiento decisorio).
- Se han descrito empeoramientos de asma, aunque no se ha establecido una relación causal.
- Pueden producirse los siguientes síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los de la abstinencia de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados en muy raras ocasiones al interrumpir bruscamente el tramadol son: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.

Paracetamol

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse hipersensibilidades, como por ejemplo, exantema cutáneo. Se han comunicado discrasias sanguíneas, entre ellas trombocitopenia y agranulocitosis, pero sin que existiera necesariamente una relación causal entre ellas y el paracetamol.
- Se ha apuntado en varias ocasiones la posibilidad de que el paracetamol pueda producir hipoprotrombinemia al administrarlo con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios el tiempo de protrombina no sufrió alteraciones.
- En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves.

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 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, los síntomas pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad del tramadol, del paracetamol o de ambos principios activos.

Síntomas de sobredosis por tramadol:

En principio, tras la intoxicación con tramadol cabe esperar síntomas similares a los de otros analgésicos de acción central (opioides). Entre ellos se incluyen en particular miosis, vómitos, síncope cardiovascular, alteraciones de la consciencia --incluido coma--, convulsiones y depresión respiratoria --incluida la parada respiratoria--.

Síntomas de sobredosis por paracetamol:

Las sobredosis resultan especialmente preocupantes en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Puede manifestarse lesión hepática entre 12 y 48 horas después de la ingestión. Pueden producirse anomalías en la metabolización de la glucosa y acidosis metabólica. En caso de intoxicación grave, la insuficiencia hepática puede evolucionar hacia encefalopatía, coma y muerte. Puede producirse insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda incluso en ausencia de lesión hepática grave. Se han descrito casos de arritmias cardíacas y de pancreatitis.

Pueden producirse lesiones hepáticas en adultos que hayan tomado entre 7,5 y 10 g o más de paracetamol.

Se considera que las cantidades excesivas de un metabolito tóxico (cuya intoxicación suele eliminar adecuadamente el glutatión cuando se ingieren dosis normales de paracetamol) se fijan irreversiblemente al tejido hepático.

Tratamiento de urgencia:

- Traslado inmediato a una unidad especializada.
- Mantenimiento de las actividades respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento debe extraerse una muestra de sangre lo antes posible después de la sobredosis para medir la concentración plasmática de paracetamol y de tramadol y para realizar pruebas hepáticas.
- Realización de pruebas hepáticas al inicio (de la sobredosis) y repetición de estas cada 24 horas. Por lo general se observa un incremento en las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT) que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Evacuación del contenido del estómago haciendo vomitar al paciente (si se halla consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben instaurarse medidas de soporte vital, como el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias y el de la actividad cardiovascular; se utilizará naloxona para resolver la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con diazepam.
- El tramadol se elimina mínimamente del suero mediante hemodiálisis o hemofiltración. Por tanto, el tratamiento en caso de intoxicación aguda con Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película exclusivamente a través de hemodiálisis o hemofiltración no resulta adecuado para la desintoxicación.

La atención médica inmediata es esencial para el tratamiento de las sobredosis de paracetamol. A pesar de la ausencia de síntomas iniciales significativos, debe remitirse urgentemente a los pacientes al hospital para proporcionarles atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido 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 debe someterse a lavado gástrico. Deben medirse las concentraciones de paracetamol en sangre transcurridas más de 4 horas después de la sobredosis para poder evaluar el riesgo de desarrollo de lesión hepática (a través del nomograma de sobredosis de paracetamol). Puede ser preciso administrar metionina por vía oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa, cuyos efectos pueden ser beneficiosos hasta al menos 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es más eficaz si se inicia en las 8 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, es preciso administrar NAC aunque el tiempo transcurrido hasta la llegada al hospital sea superior a 8 horas después de la sobredosis, y mantenerla hasta el final del tratamiento. El tratamiento con NAC debe comenzar de inmediato cuando existan sospechas de sobredosis masiva. Es necesario disponer de medidas de soporte general.

Independientemente de la cantidad declarada de paracetamol ingerido, debe administrarse el antídoto del paracetamol, NAC, por vía oral o intravenosa a la mayor brevedad, si es posible en las 8 horas siguientes a la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: N02A X 52.

Grupo farmacoterapéutico: Tramadol, combinaciones.

ANALGÉSICOS

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. 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. El tramadol posee efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, el tramadol no provoca depresión respiratoria a muy distintas dosis analgésicas.

Asimismo, no se altera la motilidad gastrointestinal. Los efectos cardiovasculares son por lo general leves. Se considera que la potencia del tramadol se halla entre una décima parte y una sexta parte de la de la morfina.

Se desconoce el mecanismo exacto de las propiedades analgésicas del paracetamol; dicho mecanismo puede implicar efectos centrales y periféricos.

Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película se sitúa como un analgésico de escalón II según la escalera analgésica de la OMS, por lo que el facultativo debe utilizarlo en consecuencia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

Durante los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos tras administraciones únicas y repetidas por vía oral de Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película no se observaron cambios clínicos significativos en los parámetros cinéticos de cada principio activo en comparación con los parámetros de los principios activos utilizados por separado.

Absorción:

El tramadol racémico se absorbe de manera rápida y casi completa tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una única dosis de 100 mg es aproximadamente del 75 %. Con la administración repetida aumenta la biodisponibilidad hasta llegar aproximadamente al 90 %.

Después de administrar Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película, la absorción del paracetamol por vía oral es rápida y casi total, y se produce principalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se alcanzan en una hora, y no se ven alteradas por la administración concomitante de tramadol.

La administración por vía oral de Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película junto con alimentos no influye significativamente en la concentración plasmática máxima ni en el grado de absorción del tramadol o del paracetamol, de manera que Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película se puede tomar independientemente de las horas de comida.

Distribución:

El tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Su unión a las proteínas plasmáticas es de alrededor del 20 %.

El paracetamol parece distribuirse ampliamente por la mayoría de los tejidos corporales, excepto el adiposo. Su volumen aparente de distribución está en torno a 0,9 l/kg. Una porción relativamente reducida (~20%) del paracetamol se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

El tramadol se metaboliza ampliamente tras su administración por vía oral. Alrededor de un 30 % de la dosis se excreta por la orina en forma de fármaco inalterado, mientras que el 60 % se excreta como metabolitos.

El tramadol se metaboliza por O-desmetilación (catalizada por la enzima CYP2D6) a metabolito M1, y por N-desmetilación (catalizado por CYP3A) a metabolito M2. El M1 se metaboliza posteriormente por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es de 7 horas. El metabolito M1 posee propiedades analgésicas y es más potente que el fármaco original.

Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces inferiores a las del tramadol, y su contribución al efecto clínico es poco probable que cambie con dosis múltiples.

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado a través de dos grandes vías hepáticas: la glucuronidación y la sulfatación. Esta última vía se puede saturar rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4 %) la metaboliza el citocromo P 450 en un intermediario activo (la N-acetil-benzoquinoneimina) que, en condiciones normales de uso, pierde toxicidad rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina tras conjugarse con cisteína y ácido mercaptopúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, aumenta la cantidad de este metabolito.

Eliminación:

Tanto el tramadol como sus metabolitos se eliminan principalmente a través de los riñones. La semivida del paracetamol se sitúa en torno a 2-3 horas en los adultos. Es más breve en los niños y ligeramente más larga en los recién nacidos y en los pacientes cirróticos. El paracetamol se elimina principalmente mediante la formación de derivados glucuroconjugados y sulfoconjugados en función de la dosis. Menos del 9 % del paracetamol se excreta inalterado en la orina. En situaciones de insuficiencia renal se prolonga la semivida de ambos compuestos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tramadol/Paracetamol

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

No se ha observado ningún efecto teratógeno atribuible al medicamento en la descendencia de ratas tratadas por vía oral con la combinación tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en ratas a dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg de tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima para seres humanos. No se ha observado ningún efecto teratogénico con esta dosis. La toxicidad para el embrión y para el feto da lugar a un descenso del peso fetal y a un incremento de costillas supernumerarias. Dosis inferiores que causaron efectos tóxicos para la madre menos graves (10/87 y 25/217 mg/kg de tramadol/paracetamol) no produjeron efectos tóxicos ni en el embrión ni en el feto.

Tramadol

Los estudios realizados en animales con tramadol a dosis muy altas han revelado efectos en el desarrollo de los órganos, en la osteogénesis y en la mortalidad neonatal asociados a toxicidad para la madre. Ni la fertilidad reproductiva ni el desarrollo de la descendencia se vieron afectados. El tramadol atraviesa la placenta. Los resultados de las pruebas estándar de mutagenicidad no revelaron riesgos genotóxicos del tramadol para el ser humano.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no indican la existencia de riesgos del tramadol para el ser humano.

Paracetamol

Después de numerosas investigaciones no se han encontrado indicios de riesgo genotóxico relevante del paracetamol a dosis terapéuticas (es decir, no tóxicas).

Los estudios a largo plazo realizados en ratas y ratones no han mostrado indicios de efectos oncógenos relevantes a dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Los estudios efectuados en animales y la amplia experiencia existente con seres humanos hasta la fecha no han proporcionado pruebas de toxicidad reproductiva.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

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

Cubierta pelicular:

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película se envasa en blísteres opacos de PVC/aluminio de 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Brill Pharma S.L.
Munner, 10
08022 Barcelona (España).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78655

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

Abril 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018