# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 1,878 mg de lactosa monohidrato (= 1,784 mg de lactosa).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, marcado con el logo del fabricante ♎ en una cara y "T5" en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

La utilización de Tramadol/Paracetamol debe limitarse 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

La utilización de Tramadol/Paracetamol debe limitarse a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total de 8 comprimidos al día (equivalente a 300 mg de hidrocloruro de tramadol y 2600 mg de paracetamol). El intervalo entre dosis no debe ser menor de 6 horas.

*Adultos y adolescentes (12 años y mayores)*

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

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

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

*Población pediátrica*



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

*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 e insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. 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 su contenido de paracetamol, en caso de insuficiencia hepática grave no se recomienda el uso de este medicamento (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

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

Objetivos del tratamiento y suspensión del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con Tramadol/Paracetamol, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con tramadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

**4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- intoxicación alcohólica aguda, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos,
- Tramadol/Paracetamol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminooxidasa o que los hayan tomado en las dos últimas semanas (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”),
- insuficiencia hepática grave,
- epilepsia no controlada con tratamiento (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

*Advertencias:*

- En adultos y adolescentes (12 años y mayores) no se debe exceder la dosis máxima de 8 comprimidos al día. Para evitar sobredosis accidentales, se debe avisar a los pacientes de que no excedan la dosis recomendada y de que no utilicen al mismo tiempo cualquier otro medicamento que contenga paracetamol (incluyendo medicamentos no sujetos a prescripción médica) o hidrocloruro de tramadol, sin la recomendación de un médico.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- No se recomienda el uso del medicamento en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- No se debe utilizar Tramadol/Paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos de insuficiencia hepática moderada.
- No se recomienda Tramadol/Paracetamol en insuficiencia respiratoria grave.
- Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por retirada de morfina.
- Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con medicamentos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones sólo deben ser tratados con Tramadol/Paracetamol cuando sea absolutamente necesario. Se han notificado convulsiones en pacientes que recibían tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol exceden los límites superiores recomendados.
- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver sección 4.5).

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

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

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

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiacas 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

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

*Precauciones especiales de empleo:*

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

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

Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámica en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (p. ej., alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de AMDAA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO), como Tramadol/Paracetamol. El uso repetido de Tramadol/Paracetamol puede provocar un trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor según aumenta la dosis y según se prolonga la duración del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de Tramadol/Paracetamol puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Tramadol/Paracetamol y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

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

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

Pueden originarse síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia de opioides, incluso a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con Tramadol/Paracetamol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia, 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 del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso aumentaba el recuerdo intra-operatorio. Hasta que no se disponga de más información, se debe evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
- **Inhibidores de la MAO A selectivos**
  Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos.

  Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
- **Inhibidores de la MAO B selectivos**



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

*No se recomienda el uso concomitante con:*

- **Alcohol**
  El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

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

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

- **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 mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

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

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y de medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN), los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

- Otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), que aumentan el riesgo de depresión respiratoria y pueden resultar mortales en caso de sobredosis.

- Medicamentos de acción central/depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol y los estupefacientes depresores del SNC

  Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno, que pueden provocar un aumento de la depresión a nivel central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

  El uso concomitante de Tramadol/Paracetamol con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas u otros depresores respiratorios o del sistema nervioso central (SNC) (p.ej. otros opioides, antitusivos o tratamientos de sustitución, barbitúricos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, alcohol) aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC (ver sección 4.8).

  Por lo tanto, si se toma la decisión de prescribir Tramadol/Paracetamol concomitantemente con depresores respiratorios o del sistema nervioso central (SNC), se debe utilizar la dosis efectiva más baja de Tramadol/Paracetamol y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más breve posible.

- El uso concomitante de Tramadol/Paracetamol con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 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, la administración pre- o post-quirúrgica del antiemético ondansetrón antagonista de 5-HT3, aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor post-quirúrgico.
- 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 debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Anticolinérgicos La administración concomitante de Tramadol/Paracetamol con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares y medicamentos contra el parkinson) puede resultar en un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

Este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

- 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 o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

Lactancia

Este medicamento no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de Tramadol/Paracetamol.

- Datos relativos a paracetamol:

El paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa.

- Datos relativos a tramadol:

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

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.

Embarazo

Lactancia

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

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Tramadol/Paracetamol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

**4.8. Reacciones adversas**

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

Las frecuencias se definen como:
Muy frecuentes: ≥1/10
Frecuentes: ≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100
Raras: ≥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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

*Trastornos cardiacos:*

- Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, arritmia.

*Trastornos oculares:*

- Raras: visión borrosa, miosis, midriasis.

*Trastornos del oído y del laberinto:*

- Poco frecuentes: tinnitus.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*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 del sistema nervioso:*

- Muy frecuentes: mareo, somnolencia.
- Frecuentes: cefalea, temblores.
- Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia.
- Raras: ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla.

*Trastornos psiquiátricos:*

- Frecuentes: estado de confusión, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, euforia, trastornos del sueño.
- Poco frecuentes: depresión, alucinaciones, pesadillas.
- Raras: delirio, dependencia farmacológica.

Experiencia post-comercialización:

- Muy raras: abuso.

*Trastornos renales y urinarios:*

- Poco frecuentes: albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

- Poco frecuentes: disnea.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

- Frecuentes: hiperhidrosis, prurito.
- Poco frecuentes: reacciones dérmicas (ej., rash, urticaria).

*Trastornos vasculares:*

- Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

*Dependencia farmacológica*
El uso repetido de Tramadol/Paracetamol puede provocar dependencia farmacológica, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica 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).

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:



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**Tramadol:**

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol).
- La experiencia post-comercialización de tramadol ha mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000): alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.
- Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico.
- Se han notificado casos de empeoramiento del asma aunque no se ha podido establecer 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 han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con hidrocloruro de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: frecuencia no conocida: hipo.

**Paracetamol:**

- Los efectos adversos del 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 el paracetamol.
- Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.
- En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles): acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto. Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

*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: *https://www.notificaram.es*.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**4.9. Sobredosis**

Este medicamento es una combinación fija 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, depresión e incluso parada respiratoria y la muerte.

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 anormalidades en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse incluso fallo renal agudo con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardiacas 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 (normalmente detoxificado correctamente con glutation cuando se toman dosis normales de paracetamol), se unen de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

Tratamiento de emergencia:

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible 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; se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria debida al tramadol; los ataques pueden controlarse con Diazepam.
- Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con Tramadol/Paracetamol.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido ≥ 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deben 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-



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no opioides; tramadol y paracetamol.
Código ATC: N02A J 13

**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 produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia de tramadol es de un décimo a un sexto la de la morfina.

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

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

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Tras una administración oral única de un comprimido de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 µg/ml (paracetamol) al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol), respectivamente. Las semividas de eliminación t1/2 medias son de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 2,5 h (paracetamol).

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo o 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 a través de O-desmetilación (catalizada por el enzima CYP2D6) a metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. M1 se metaboliza además por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el profármaco. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces inferiores a las del tramadol, y la contribución al efecto clínico no parece que cambie con dosis repetidas.

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

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. La semivida de paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente mediante formación dosis dependiente de derivados glucuronoconjugados y sulfoconjugados. Menos del 9% del paracetamol se excreta inalterado en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la semivida de ambos compuestos.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

### 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 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 crías de ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

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

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

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

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

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

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: celulosa en polvo, almidón de maíz pregelatinizado, glicolato de almidón de patata sódico (tipo A), almidón de maíz, estearato de magnesio.
Película de recubrimiento: hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171), macrogol 6000, óxido de hierro amarillo (E172), propilenglicol (E1520), talco.

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se envasa en blíster de aluminio/papel/PET-PVC.

Envases con 20, 60 y 100 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial para su eliminación.
La eliminación del medicamento no utilizado y 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

Andrómaco Pharma, S.L.
Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, España

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

83411

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

Fecha de la primera autorización: 17 Septiembre 2018
Fecha de la última renovación: 31 Marzo 2023

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2025



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios