

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Davur 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 hidrocloreto 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 con forma de cápsula de color melocotón, con el grabado “A325” en un lado y “T37.5” en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tramadol/Paracetamol Davur comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

La utilización de Tramadol/Paracetamol Davur 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:

La utilización de Tramadol/Paracetamol deberá estar limitada 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 tramadol y 2600 mg de paracetamol). El intervalo entre dosis no deberá ser menor de 6 horas.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores).

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

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

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

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia del uso de Tramadol/Paracetamol no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

Población 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 la presencia de paracetamol, en caso de insuficiencia hepática grave no se recomienda el uso de Tramadol/Paracetamol (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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al tramadol, paracetamol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- intoxicación alcohólica aguda, medicamento hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos,
- Tramadol/Paracetamol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa o que los han recibido en el transcurso de las dos últimas semanas (ver sección 4.5),
- insuficiencia hepática grave,
- epilepsia no controlada con tratamiento (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

- En adultos y adolescentes, de 12 años y mayores. No se debe exceder la dosis máxima de Tramadol/Paracetamol de 8 comprimidos. Con objeto de evitar sobredosis accidentales, se deberá avisar a los pacientes, no exceder la dosis recomendada y no utilizar al mismo tiempo cualquier otro medicamento conteniendo paracetamol (incluyendo los medicamentos sin receta) o tramadol hidrocloreuro, sin la recomendación de un médico.

- No se recomienda Tramadol/Paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).

- No se debe utilizar Tramadol/Paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Existe mayor riesgo de 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 evitar los síntomas de abstinencia por supresión del tratamiento con 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).

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

El uso concomitante de tramadol/paracetamol y medicamentos sedantes tales como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes cuyas opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se decide prescribir tramadol/paracetamol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis mínima eficaz, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Deben vigilarse estrechamente los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación en los pacientes. Por ello, está altamente recomendado informar a los pacientes y sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (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.

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.

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.

Precauciones especiales de empleo:

Tramadol/Paracetamol se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en

estado de shock, en estado de alteración de la conciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

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

Tramadol puede provocar síntomas de abstinencia a dosis terapéuticas. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

Pueden producirse síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de los opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales (ver sección 4.8).

En un estudio, se informó que la utilización del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nítrico 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales 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), antidepressivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores de la MAO no selectivos

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

- Inhibidores de la MAO A selectivos

Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos.

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

- Inhibidores de la MAO B selectivos

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

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de MAO, debe de retrasarse 2 semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:

- Alcohol

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

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

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

- Carbamacepina y otros inductores enzimáticos

Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol. En pacientes que reciben inductores enzimáticos, puede alterarse el metabolismo de paracetamol y aumentar su potencial hepatotóxico.

- 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:

- Medicamentos sedantes tales como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor del SNC adicional. La dosis y duración del uso concomitante debe limitarse (ver sección 4.4).

- El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales 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 pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8). Otros derivados de los opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiacepinas y barbitúricos. Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede resultar mortal en caso de sobredosis.
- Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados de opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolepticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno. Estos fármacos pueden provocar un aumento de la depresión central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.
- Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de Tramadol/Paracetamol y warfarina. Se recomienda, en estos casos, realizar controles periódicos del tiempo de protombina.
- Otros medicamentos inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo de los metabolitos O-demetilados activos. La importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada.
- Medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como bupropion, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolepticos. El uso concomitante de tramadol con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que Tramadol/Paracetamol es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

- Datos relativos a paracetamol:

- Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas no indican malformaciones o toxicidad fetal/neonatal. Paracetamol puede ser utilizado durante el embarazo si es clínicamente necesario, sin embargo se debe utilizar en la dosis efectiva más baja 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 habituación.

Lactancia:

Tramadol/Paracetamol no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija 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.

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 maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo a lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Trastornos del sistema cardiovascular:

Poco frecuentes: hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

Muy frecuente: mareo, somnolencia.

Frecuente: cefalea, temblores.

Poco frecuente: contracciones musculares involuntarias, parestesia,

Raros: ataxia, convulsiones.

Frecuencia no conocida: Síndrome serotoninérgico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño.

Poco frecuentes: depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia.

Raros : dependencia farmacológica.

Vigilancia post-comercialización:

Muy raro: abuso.

Trastornos visuales:

Raros: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea.

Frecuencia no conocida: hipo.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

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

Poco frecuentes: disfagia, melena.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: aumento de las transaminasas hepáticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

Trastornos de la piel y anejos:

Frecuentes: sudoración, prurito.

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (ej., rash, urticaria).

Trastornos del sistema urinario:

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

Trastornos generales:

Poco frecuentes: escalofríos, sofocos, dolor torácico.

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.
- Los estudios post-comercialización de tramadol han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros: reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros: 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 producirse: síntomas de abstinencia, similares a aquellos producidos tras la retirada de opioides, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir bruscamente el tratamiento con tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inhabituales del SNC.

Paracetamol:

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. En casos muy raros se han notificado reacciones graves de la piel. 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Tramadol/Paracetamol es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, 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 e incluso parada respiratoria. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol:

La sobredosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede comenzar a ser evidente entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. 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 observado 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 (detoxificado correctamente mediante glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), se une de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

Tratamiento de emergencia:

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible, para medir la concentración plasmática de tramadol y paracetamol, 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 deberá utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam.

- Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con Tramadol/Paracetamol Davur.

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

Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC 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: 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 produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia de tramadol es de un décimo a un sexto la de la morfina.

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

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

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 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 única y repetida de Tramadol/Paracetamol Davur, no se observaron cambios significativos clínicos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos cuando éstos se usan solos.

Absorción:

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 Tramadol/Paracetamol Davur, 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 Davur 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 Davur puede administrarse con independencia de las comidas.

Distribución:

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). La unión a proteínas plasmáticas es de un 20%. Paracetamol parece distribuirse ampliamente por casi todos los tejidos excepto en el tejido adiposo. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 0,9 l/kg. Una porción relativamente pequeña (~20%) de paracetamol se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación:

Tramadol se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta intacto en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

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

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 glutatión reducido y se excreta en la orina tras la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, la cantidad de este metabolito se ve aumentada.

Eliminación:

Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. La semivida de paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente mediante formación dosis dependiente de derivados glucuronoconjugados y sulfoconjugados.

Menos del 9% 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 afectado el funcionamiento, ni el desarrollo de la capacidad reproductiva 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 la rata macho y 75 mg/kg en la rata 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 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:

Kollicoat IR (75% alcohol polivinílico, 25% polietilenglicol, 0,3% sílice coloidal)

Almidón de maíz pregelatinizado

Celulosa microcristalina

Almidón glicolato sódico de patata

Hidroxipropil celulosa

Estearato magnésico

Recubrimiento:

OPADRY II Beige 85F97409 (alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol /PEG 3350, talco, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172)).

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

Los comprimidos de Tramadol/Paracetamol Davur se envasan en blisters, PVC/aluminio o frascos de HDPE. Caja con 20, 60, y 100 comprimidos.

Es posible que se comercialicen solamente algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No se requieren instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Davur S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta
Alcobendas, 28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro: 74.526

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

Agosto 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2021

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/>)