

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 37,5 mg de hidrocloreuro de tramadol y 325 mg de paracetamol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película amarillo claro en forma de cápsula, con el grabado “TP” por uno de los lados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a alta.

El uso de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica debe limitarse a los pacientes que se estima que necesitan una combinación de tramadol y paracetamol para tratar su dolor de intensidad moderada a alta (ver también la sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se debe ajustar la dosis según la intensidad del dolor y la propia sensibilidad al dolor de cada paciente. En general se deberá seleccionar la dosis efectiva para alcanzar la analgesia.

ADULTOS Y ADOLESCENTES (a partir de 12 años)

El uso de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica debe limitarse a los pacientes que se estima que necesitan una combinación de tramadol y paracetamol para tratar su dolor de intensidad moderada a alta. La dosis debe ajustarse para cada paciente en concreto en función de la intensidad del dolor del paciente y de su respuesta al tratamiento.

Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica. Se pueden administrar más dosis si es necesario sin llegar a sobrepasar los 8 comprimidos al día (equivalentes a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol). El intervalo de administración no debe ser inferior a seis horas.

No se debe administrar Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica durante un tiempo mayor al estrictamente necesario bajo ninguna circunstancia (ver sección 4.4). Si es necesario administrar Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica de manera repetida o a largo plazo a causa de la naturaleza o gravedad de la enfermedad, se deberá llevar a cabo un estrecho seguimiento de manera periódica (con

pausas en el tratamiento en la medida de lo posible) para considerar si es necesario seguir con el tratamiento.

Niños:

No se ha comprobado un uso seguro y eficaz de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica en niños menores de 12 años, por lo que no se recomienda su administración en esta población.

Pacientes de edad avanzada:

No suele ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes de hasta 75 años sin manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática o renal. En pacientes mayores de 75 años se puede prolongar la eliminación de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica. Por lo tanto, si fuera necesario, habría que alargar el intervalo de administración de acuerdo a las necesidades de los pacientes.

Insuficiencia renal o diálisis:

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda usar Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica en pacientes con insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) (ver sección 4.4). La eliminación de tramadol se retrasa en pacientes con insuficiencia renal. En estos casos se debe considerar atentamente prolongar el intervalo de administración de acuerdo con los requisitos de los pacientes. No suele ser necesaria la administración posdiálisis para mantener la analgesia ya que el tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración.

Insuficiencia hepática:

No se debería administrar Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). La eliminación de tramadol se retrasa en pacientes con insuficiencia hepática. En estos casos se debe considerar atentamente prolongar el intervalo de administración de acuerdo con los requisitos de los pacientes (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros con la cantidad de líquido que sea necesaria. No se deben partir ni masticar.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al tramadol, paracetamol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicotrópicos.

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa, 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 aguda.

Epilepsia no controlada por ningún tratamiento (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

En adultos y adolescentes mayores de 12 años no se debe exceder la dosis máxima de 8 comprimidos de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica. Para no sobrepasar la dosis sin darse cuenta, se debe advertir de ello a los pacientes y de que no utilicen al mismo tiempo otros

medicamentos que contengan paracetamol (incluso los obtenidos sin receta) o hidrocloreto de tramadol sin que se los haya recetado un médico.

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina < 10 ml/mm).

No se debería administrar Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). El peligro de una sobredosis de paracetamol es mayor en pacientes con hepatopatía alcohólica no cirrótica. En casos moderados se debe considerar seriamente el aumento del intervalo de dosificación.

No se recomienda administrar Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica en casos de insuficiencia respiratoria aguda.

Tramadol no constituye un sustituto adecuado para los pacientes dependientes de opioides. A pesar de ser un agonista de los opioides, tramadol no elimina los síntomas de abstinencia de la morfina.

Se han comunicado convulsiones en pacientes susceptibles tratados con tramadol o con otros medicamentos que rebajan el umbral de convulsión, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Solamente se debe tratar con Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica a pacientes epilépticos bajo tratamiento o pacientes proclives a las convulsiones si las circunstancias lo exigen. Se han comunicado convulsiones en pacientes a los que se administraban las dosis recomendadas de tramadol. El riesgo puede ser mayor si se aumentan las dosis de tramadol por encima del límite recomendado.

No se recomienda la administración simultánea con agonistas-antagonistas de los opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) (ver sección 4.5).

Precauciones de empleo:

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica debe ser administrado con precaución en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneal, pacientes proclives a trastornos convulsivos, trastornos de las vías biliares, en estado de *shock*, pacientes con pérdida de conocimiento por razones desconocidas, pacientes con problemas del aparato respiratorio o del centro nervioso respiratorio, o con una presión intracraneal elevada.

La sobredosis de paracetamol puede provocar hepatotoxicidad en algunos pacientes.

A dosis terapéuticas el tramadol puede provocar síntomas de abstinencia. En contadas ocasiones se han comunicado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

En uno de los estudios se notificó despertar intraoperatorio durante una anestesia general con enflurano y óxido nítrico favorecido por el uso de tramadol. Se debe evitar el uso de tramadol en grados leves de sedación.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Está contraindicado el uso simultáneo con:

- Inhibidores no selectivos de las monoamino-oxidasas (MAO)

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

- Inhibidores selectivos de las MAO-A

Extrapolación a partir de los inhibidores no selectivos de las MAO.

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

- Inhibidores selectivos de las MAO-B

Síntomas de excitación del sistema nervioso central que recuerdan al síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de las MAO, se debe respetar una distancia de dos semanas antes de comenzar el tratamiento con tramadol.

No se recomienda el uso simultáneo con:

- Alcohol

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

Su efecto sobre la vigilia puede hacer que la conducción y el uso de máquinas resulte peligroso.

No tome bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol.

- Carbamazepina y otros inductores enzimáticos

Riesgo de disminución de la eficacia y menor duración debido a la reducción de la concentración plasmática de tramadol.

- Opioides agonistas-antagonistas (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)

Disminución del efecto analgésico por la competencia sobre los receptores con riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia.

Necesidad de valorar el uso simultáneo con:

- El uso simultáneo de tramadol con serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de las MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede provocar toxicidad serotoninérgica. Es probable que se presente un síndrome serotoninérgico cuando se observa alguno de estos signos:
 - Clono espontáneo.
 - Clono ocular o inducible con agitación y diaforesis.
 - Temblores e hiperreflexia.
 - Hipertensión y temperatura corporal mayor de 38 °C y clono ocular o inducible.

La desaparición de los fármacos serotoninérgicos suele dar lugar a una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y la severidad de los síntomas.

- Otros opioides (como antitusivos o tratamientos sustitutivos), barbitúricos y benzodiacepinas.

Aumento del riesgo de hipoventilación que puede llegar a ser mortal en caso de sobredosis.

- Otros depresores del sistema nervioso central, como otros opioides (antitusivos o tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos,

antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, antihipertensores de acción central, talidomida y baclofeno.

Estos fármacos pueden aumentar la depresión del sistema nervioso. Su efecto sobre la vigilia puede hacer que la conducción y el uso de máquinas resulte peligroso.

- Se debe medir periódicamente el tiempo de protrombina según los criterios médicos apropiados cuando se administren simultáneamente Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica y compuestos similares a la warfarina debido a que se han notificado casos de aumento de la razón normalizada internacional (INR).
- Otros fármacos con actividad inhibitoria conocida sobre el citocromo CYP3A4, como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y es probable que también inhiban el metabolismo del metabolito O-desmetilado. Aún no se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.
- Tramadol puede provocar convulsiones y aumentar el potencial convulsivo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral de convulsión (como bupropión, mirtazapina o tetrahidrocannabinol).
- La velocidad de absorción del paracetamol puede aumentar por la acción de la metoclopramida o la domperidona, o disminuir por la acción de la colestiramina.

En unos pocos estudios, la administración preoperatoria o posoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT₃ ondansetrón aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica no debe administrarse durante el embarazo, ya que es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol.

Datos relativos al paracetamol:

Los estudios epidemiológicos durante el embarazo no han demostrado efectos perjudiciales del paracetamol administrado a las dosis recomendadas.

Datos relativos al tramadol:

No debe utilizarse tramadol durante el embarazo ya que no hay datos suficientes que avalen su uso seguro en mujeres embarazadas. La administración de tramadol antes o durante el parto no afecta a la contractilidad. En los neonatos puede provocar alteraciones de la frecuencia respiratoria que no suelen tener relevancia clínica. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede originar síntomas de abstinencia en el neonato tras el parto como consecuencia de un fenómeno de habituación.

Lactancia

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica no debe administrarse durante la lactancia, ya que es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol.

Datos relativos al paracetamol:

El paracetamol se excreta en la leche materna, pero en una cantidad clínicamente despreciable. Los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia en mujeres que tomen medicamentos sencillos que contengan únicamente paracetamol.

Datos relativos al tramadol:

El tramadol y sus metabolitos son detectados en pequeñas cantidades en la leche materna. Aproximadamente un 0,1 % de la dosis dada a la madre de tramadol se excreta en la leche materna. Dosis diarias administradas a la madre de hasta 400 mg en el periodo inmediato que sucede al post-parto corresponden a una media de ingesta de tramadol del recién nacido en torno al 3% de la dosis ajustada al peso de la madre. Por este motivo, tramadol no debe ser utilizado durante la lactancia, o alternativamente, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Normalmente no es necesaria la suspensión de la lactancia tras la administración de una dosis única de tramadol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El tramadol puede provocar somnolencia o mareo, que puede ser potenciado por el alcohol u otros depresores del SNC. El paciente no debe conducir o utilizar máquinas si se le afecta.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos llevados a cabo con la combinación paracetamol-tramadol fueron náuseas, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Durante el tratamiento se pudieron observar las reacciones adversas que aparecen a continuación, clasificadas según la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1000 a <1/100); raras (>1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos cardiacos			hipertensión, palpitaciones, taquicardia, arritmia			
Trastornos del sistema nervioso	mareo, somnolencia	cefalea, temblores	contracciones musculares involuntarias, parestesia, acúfenos	ataxia, convulsiones, síncope		
Trastornos psiquiátricos		confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo,	depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia	dependencia farmacológica	abuso	

		euforia), trastornos del sueño				
Trastornos oculares				visión borrosa		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea			
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos, estreñimiento ,sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia	disfagia, melena			
Trastornos hepatobiliares			aumento de las transaminasas hepáticas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		sudoración, prurito	reacciones cutáneas (por ej., erupción cutánea o urticaria)			
Trastornos renales y urinarios			albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			escalofríos, sofocos, dolor torácico			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						hipogluc emia

No se pueden excluir las reacciones adversas relativas a la administración de tramadol o paracetamol aunque no se hayan observado durante los ensayos clínicos:

Tramadol

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso (tramadol).
- La farmacovigilancia del tramadol ha revelado alteraciones raras del efecto de la warfarina, como la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros (> 1/10000 a < 1/1000): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (p. ej.: disnea, broncoespasmo, sibilancia, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros (> 1/10000 a < 1/1000): alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.

- Tras la administración de tramadol pueden aparecer reacciones adversas de tipo psíquico de naturaleza e intensidad variables (según la personalidad y la duración del tratamiento). Estas reacciones comprenden cambios de estado de ánimo (normalmente eufórico y ocasionalmente disfórico), alteraciones de la actividad (normalmente deprimida y ocasionalmente potenciada) y alteraciones de la capacidad sensorial y cognitiva (p. ej. alteraciones de la percepción del comportamiento en la toma de decisiones).
- Se han notificado casos de empeoramiento del asma aunque no se ha podido establecer una relación causal.
- Pueden aparecer síntomas de reacciones de abstinencia similares a las que suceden con opiáceos, como: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y alteraciones digestivas. Muy raramente se han comunicado otros síntomas tras la retirada brusca del hidrocloreuro de tramadol, como: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, acúfenos y alteraciones inusuales del SNC.

Paracetamol

- Las reacciones adversas del paracetamol son raras, pero pueden aparecer, entre otras, hipersensibilidad y exantema. Se han comunicado casos de discrasias sanguíneas como trombocitopenia y agranulocitosis, pero no hubo necesariamente una relación causal entre estas reacciones y el paracetamol.
- Se han comunicado bastantes casos que sugieren que el paracetamol produce hipoprotrombinemia cuando se administra junto con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios no se alteró 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, los síntomas pueden comprender los signos y síntomas de la sobredosis de tramadol, de paracetamol o de ambos.

Síntomas de la sobredosis de tramadol:

En principio se espera que los síntomas de una intoxicación con tramadol sean similares a los de una intoxicación por otro analgésico de acción central (opioide). Entre otros, puede aparecer miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones de la conciencia hasta llegar al coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta llegar a la parada respiratoria.

Síntomas de la sobredosis de paracetamol:

La sobredosis es especialmente preocupante en niños pequeños. Durante las 24 primeras horas los síntomas de una sobredosis de paracetamol son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Las lesiones hepáticas se hacen patentes entre las 12 y las 48 horas después de la ingestión. Es posible que se observen alteraciones del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En las intoxicaciones agudas, la insuficiencia hepática puede progresar hasta la encefalopatía, el coma y la muerte. Es posible que se desarrolle insuficiencia renal aguda con necrosis tubular, incluso si no existe hepatopatía grave. Se han comunicado pancreatitis y arritmias cardíacas.

Es posible que existan lesiones hepáticas en adultos que han tomado de 7,5 g a 10 g de paracetamol o más. Se considera que las cantidades excesivas de un metabolito tóxico (cuya toxicidad a dosis de paracetamol normales se elimina normalmente mediante el glutatión) se unen de manera irreversible al tejido hepático.

Tratamiento de urgencia:

- Transferir al paciente inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener la actividad circulatoria y respiratoria.
- Tomar una muestra sanguínea antes de comenzar el tratamiento y lo antes posible para medir la concentración plasmática de paracetamol con el fin de realizar pruebas de la función hepática.
- Realizar pruebas de la función hepática al inicio (de la sobredosis) y repetirlas cada 24 horas.
Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT), que se normaliza después de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago provocando el vómito del paciente (cuando el paciente está consciente) por irritación o lavado gástrico.
- Aplicar las medidas de soporte vital como despejar las vías aéreas, mantener la actividad cardiovascular; se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; las convulsiones se pueden controlar con diazepam.
- La eliminación del tramadol plasmático mediante hemodiálisis o hemofiltración es mínima.

Por lo tanto, el tratamiento de la sobredosis de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica solamente con hemodiálisis o hemofiltración no es adecuado para conseguir la desintoxicación.

El tratamiento inmediato es esencial para afrontar una sobredosis de paracetamol. A pesar de no presentar síntomas importantes a corto plazo, los pacientes deben ser trasladados urgentemente a un hospital para recibir asistencia médica. Cualquier adulto o adolescente que haya tomado cerca de 7,5 g de paracetamol o más o cualquier niño que haya tomado 150 mg/kg de paracetamol en las últimas 4 horas debe ser sometido a un lavado gástrico. Las concentraciones plasmáticas de paracetamol deben medirse después de las 4 primeras horas para poder valorar el riesgo de padecer lesiones hepáticas (utilizando el nomograma para la sobredosis de paracetamol). Es posible que sea necesario administrar metionina por vía oral o N-acetilcisteína (NAC) por vía intravenosa, que podría tener un efecto beneficioso hasta al menos 48 después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es más beneficiosa cuando se realiza durante las primeras 8 horas de la sobredosis. De todas maneras se debe seguir administrando NAC después de las 8 horas de la sobredosis y continuar con el tratamiento. El tratamiento con NAC debe iniciarse en el mismo instante en que se sospeche una sobredosis masiva. Se deben disponer las medidas generales de soporte vital.

Independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida, se debe administrar NAC por vía oral o intravenosa de inmediato y, si es posible, durante las primeras 8 horas de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Tramadol, combinaciones. Código ATC: N02A X 52

Analgésicos

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista no selectivo puro de los receptores opioides μ , δ , y κ con una mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos, como la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina o la potenciación de la liberación de serotonina contribuyen a su efecto analgésico. Tramadol tiene efecto antitussivo. A diferencia de la morfina, tramadol posee un amplio intervalo de dosis analgésicas que no poseen un efecto depresor de la respiración. Asimismo tampoco se modifica la movilidad gastrointestinal. Los efectos cardiovasculares generalmente son leves. Se calcula que la potencia del tramadol en relación con la morfina es de una décima a una sexta parte.

Aún se desconoce el mecanismo exacto de las propiedades analgésicas del paracetamol y puede tener que ver con sus efectos sobre el sistema nervioso central y periférico.

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica se encuentra en el segundo peldaño de la escalera analgésica de alivio del dolor de la OMS y así debe considerarlo el médico para su uso.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

Durante los estudios farmacocinéticos con voluntarios sanos tras la administración única y repetida de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica por vía oral, no se observaron cambios clínicamente significativos de los parámetros cinéticos de cada principio activo comparados con los parámetros de los principios activos administrados por separado.

Absorción

La mezcla racémica de tramadol se absorbe rápida y casi completamente tras su administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg es de aproximadamente un 75%. Después de su administración repetida, su biodisponibilidad aumenta hasta alcanzar aproximadamente un 90%.

Tras administrar Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica, la absorción oral de paracetamol es rápida y casi completa, y tiene lugar principalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se alcanzan en 1 hora y no se ven modificadas por la administración simultánea de tramadol.

La administración de Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica por vía oral durante la comida no afecta de manera significativa a la concentración plasmática máxima o al grado de absorción ni del tramadol ni del paracetamol, por lo que Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica puede tomarse fuera de los horarios de las comidas.

Distribución

Tramadol tiene una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). La unión a las proteínas plasmáticas es de un 20% aproximadamente.

El paracetamol parece distribuirse de manera amplia a lo largo de la mayor parte de tejidos, excepto el graso. Su volumen de distribución aparente es de unos 0,9 l/kg. Una parte relativamente pequeña (cerca del 20%) del paracetamol se une a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

El tramadol es metabolizado en gran medida tras su administración por vía oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta a través de la orina sin modificar, mientras que el 60% se excreta a través de sus metabolitos.

El tramadol es metabolizado mediante O-desmetilación (catalizada por el citocromo CYP2D6), tras lo cual da lugar al metabolito M1 y mediante N-desmetilación (catalizada por el citocromo CYP3A), tras lo cual da lugar al metabolito M2. El metabolito M1 es metabolizado posteriormente por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática del metabolito M1 es de 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el fármaco primario. La concentración plasmática de M1 es varias veces menor a la de tramadol y no es probable que su contribución al efecto clínico del tramadol cambie sobre la base de dosis múltiples.

El paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado mediante dos rutas hepáticas principales: glucuronización y sulfatación. La última ruta se puede saturar rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior a un 4%) es metabolizada por el citocromo P 450 hasta dar lugar a un intermediario activo (la N-acetil-benzoquinoneimina) cuya toxicidad, en circunstancias normales, sería rápidamente eliminada por glutatión en estado reducido y se excretaría con la orina tras su conjugación a la cisteína y al ácido mercaptúrico. No obstante, durante una sobredosis masiva, la cantidad de este metabolito es muy elevada.

Eliminación

El tramadol y sus metabolitos son eliminados principalmente por los riñones. La semivida de eliminación del paracetamol es de entre 2 y 3 horas en adultos. En niños es más corta y en los neonatos y en pacientes cirróticos es ligeramente más larga. El paracetamol se elimina principalmente a través de sus derivados sulfo y glucuroconjugados cuya formación depende de la dosis administrada. Menos de un 9% del paracetamol se excreta sin modificar a través de la orina. En pacientes con insuficiencia renal, la semivida de eliminación de ambos compuestos es más larga.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios preclínicos con la combinación fija (tramadol y paracetamol) que evalúen sus efectos carcinógenos, mutágenos o sobre la fertilidad.

En la descendencia de ratas tratada por vía oral con la combinación de tramadol y paracetamol no se ha observado ningún efecto teratógico atribuible al medicamento.

La combinación de tramadol y paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en ratas a las dosis maternotóxicas (50 mg/kg y 434 mg/kg de tramadol y paracetamol, respectivamente), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en seres humanos. A esta dosis no se ha observado ningún efecto teratológico. La toxicidad sobre el embrión y el feto provoca una disminución del peso fetal y un aumento de las costillas supernumerarias. Las dosis más bajas que provocan un efecto maternotóxico menos grave (10 mg/kg y 87 mg/kg, y 25 mg/kg y 217 mg/kg de tramadol y paracetamol, respectivamente) no provocaron efectos tóxicos sobre el embrión o el feto.

Los resultados de las pruebas de mutagenidad no revelan un riesgo de genotoxicidad del tramadol en seres humanos.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren la existencia de un riesgo de carcinogenicidad del tramadol en seres humanos.

Los estudios con animales mostraron efectos sobre el desarrollo de los órganos, la osificación y la mortalidad neonatal a dosis muy altas y asociados con la maternotoxicidad. El rendimiento reproductivo de la fertilidad y el desarrollo de la descendencia no resultaron afectados. Tramadol atraviesa la placenta. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad después de una administración oral de tramadol de dosis hasta 50 mg/kg en ratas macho y hasta 75 mg/kg en ratas hembra.

Ninguna de las abundantes investigaciones ha aportado pruebas que apoyen un riesgo de genotoxicidad importante del paracetamol a dosis terapéuticas (es decir, no tóxicas).

Los estudios a largo plazo sobre ratas y ratones no han revelado datos de efectos carcinógenos importantes a dosis de paracetamol no hepatotóxicas.

Los estudios con animales y la dilatada experiencia con seres humanos no da ninguna muestra de toxicidad reproductiva.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz pregelatinizado

Hidroxipropilcelulosa (E436)

Glicolato de almidón sódico (tipo A) (fécula base: patata)

Sílice coloidal anhidra

Celulosa microcristalina (Avicel PH101 y Avicel PH102)

Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento:

Opadry amarillo (03F52262)

Que contiene:

HPMC2910 (Hipromelosa 6cp) (E464)

Macrogol 8000

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película está envasado en blísteres de PVC/PVDC/Aluminio, empaquetados a su vez en embalajes de cartón.

Tramadol/Paracetamol Viso Farmacéutica está disponible en envases de 6, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvezdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76.395

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

Enero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2016