

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Krka 75 mg/650 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de hidrocloreuro de tramadol equivalentes a 65,88 mg de tramadol y 650 mg de paracetamol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son ligeramente naranja, ovalados, biconvexos, ampliamente ranurados en ambas caras, dimensiones: 20 mm x 8 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos de Tramadol/Paracetamol Krka están indicados para el tratamiento sintomático del dolor moderado o intenso.

El uso de Tramadol/Paracetamol Krka debe reservarse a pacientes con dolor moderado o intenso en los que se considere se requiera una combinación de tramadol y paracetamol (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### *Posología*

##### Adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

El uso de Tramadol/Paracetamol Krka debe reservarse a pacientes con dolor moderado o intenso en los que se considere se requiera una combinación de tramadol y paracetamol.

La dosis debe ajustarse individualmente en función de la intensidad del dolor y la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe seleccionar generalmente la dosis más baja para la analgesia.

Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos de Tramadol/Paracetamol Krka. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales, pero no deben superarse los 8 comprimidos (equivalentes a 300 mg de tramadol y 2.600 mg de paracetamol) al día.

El intervalo de administración no debe ser inferior a seis horas.

Tramadol/Paracetamol Krka no debe tomarse en ningún caso durante un tiempo superior a lo estrictamente necesario (ver sección 4.4).

Si se requiere un tratamiento repetido o prolongado con Tramadol/Paracetamol Krka debido a la naturaleza o la gravedad del trastorno, se deberá mantener una vigilancia atenta y regular (siempre que sea posible, con pausas en el tratamiento) para evaluar si es necesario continuar con el tratamiento.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Tramadol/Paracetamol Krka en niños menores de 12 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población de pacientes.

#### 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

En pacientes con insuficiencia renal la eliminación de tramadol se encuentra retrasada. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática la eliminación de tramadol se encuentra retrasada. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. No se debe utilizar tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

#### Forma de administración

Vía oral.

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.

Tramadol/Paracetamol Krka no debe administrarse a pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o en las dos semanas siguientes a la interrupción de dicho tratamiento (ver sección 4.5.).

Insuficiencia hepática grave.

Epilepsia no controlada mediante 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 superar la dosis diaria máxima de 4 comprimidos de Tramadol/Paracetamol Krka. Para evitar la sobredosis, se debe aconsejar a los pacientes que no superen la dosis recomendada y que no tomen otros medicamentos que contengan paracetamol (incluidos los medicamentos vendidos sin prescripción médica) o hidrocloreuro de tramadol sin consultarlo con un médico.
- En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.), no se recomienda Tramadol/Paracetamol Krka.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe utilizarse Tramadol/Paracetamol Krka (ver sección 4.3). El riesgo de sobredosis de paracetamol es mayor en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. En caso de insuficiencia hepática moderada, debe estudiarse atentamente la prolongación del intervalo de administración.
- Tramadol/Paracetamol Krka no se recomienda en caso de insuficiencia respiratoria grave.
- El tramadol no está indicado como terapia de sustitución en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Se han observado convulsiones en pacientes predisuestos que estaban recibiendo tratamiento con tramadol y/o estaban siendo tratados con fármacos que pueden reducir el umbral de convulsión, en particular, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos,

antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados mediante un tratamiento o aquellos susceptibles de convulsiones no deben ser tratados con Tramadol/Paracetamol Krka a menos que ello sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes que estaban recibiendo tramadol a las dosis recomendadas. El riesgo puede aumentar cuando la dosis de tramadol supera el límite máximo de la dosis recomendada correspondiente.

### **Precauciones**

Puede aparecer tolerancia física y/o psicológica, incluso a dosis terapéuticas. La necesidad clínica para el tratamiento analgésico debe revisarse de modo regular (ver 4.2). En pacientes dependientes de opioides con historial de abuso o dependencia, el tratamiento sólo debe ser para un periodo corto o bajo supervisión médica.

Tramadol/Paracetamol Krka debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneal, pacientes propensos a convulsiones, pacientes con trastornos de las vías biliares, pacientes en estado de shock, pacientes con alteración del estado de consciencia por motivos desconocidos, pacientes con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria o aquellos con elevación de la presión intracraneal.

En algunos pacientes, la sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática.

Pueden producirse reacciones de abstinencia similares a las ocurridas durante la abstinencia de opioides a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Los síntomas de retirada pueden evitarse disminuyendo el tratamiento en el momento de la interrupción, especialmente después de largos períodos de tratamiento. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

En un estudio se observó que el uso de tramadol con enflurano y óxido nitroso durante la anestesia general potenciaba el recuerdo intraoperatorio. Hasta que se disponga de más información, debe evitarse el uso de tramadol durante la anestesia ligera.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Está contraindicado el uso concomitante con:*

- **Inhibidores de la MAO no selectivos**  
Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión, incluso coma.
- **Inhibidores de la MAO A selectivos**  
Extrapolación de los inhibidores 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.
- **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.

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

- El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral de crisis (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocanabinol) para producir convulsiones.
- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden producir toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa uno de los siguientes efectos:
  - Clonus espontáneo
  - Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis
  - Temblores e hiperreflexia
  - Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular o inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos normalmente conlleva una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- *Otros derivados opioides* (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución), barbitúricos y benzodiacepinas: aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en caso de sobredosis.
- *Otros depresores del sistema nervioso central*, como otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, fármacos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofén. Estos fármacos pueden agravar la depresión central. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.
- Se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante con Tramadol/Paracetamol Krka y *derivados* cumarínicos (por ej. warfarina) debido a informes de incremento del INR con hemorragia mayor y equimosis en algunos pacientes
- *Otros medicamentos que, según se sabe, inhiben el CYP3A4*, como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y, probablemente, el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. Aún no se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.
- En un número limitado de estudios, el uso del antiemético antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> *ondansetrón* en el periodo preoperatorio y posoperatorio aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***Embarazo***

Tramadol/Paracetamol Krka es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol y no debe utilizarse durante el embarazo.

##### ***Datos relativos a paracetamol***

Los resultados de estudios epidemiológicos durante el embarazo humano no han demostrado ningún efecto perjudicial del paracetamol utilizado a las dosis recomendadas.

##### ***Datos relativos a tramadol***

El 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 del parto o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En neonatos puede producir alteraciones del ritmo respiratorio que normalmente no son relevantes desde el punto de vista clínico. 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**

Dado que Tramadol/Paracetamol Krka es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol, no debe tomarse durante la lactancia.

#### *Datos relativos a paracetamol*

El paracetamol se excreta en la leche materna, aunque no en cantidades significativas desde el punto de vista clínico. Las referencias publicadas sobre paracetamol no lo contraindican para la lactancia por mujeres que utilizan medicamentos de un único principio activo que contiene solo paracetamol.

#### *Datos relativos a tramadol*

El tramadol y sus metabolitos se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna. El lactante puede ingerir en torno al 0,1% de la dosis tomada por la madre. No debe tomarse tramadol durante la lactancia.

### **Fertilidad**

La supervivencia post-comercialización no sugiere un efecto del tramadol sobre la fertilidad.

Los estudios en animales no mostraron un efecto del tramadol sobre la fertilidad. No se ha llevado a cabo ningún estudio de fertilidad con la combinación fija tramadol y paracetamol.

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

Hidrocloruro de tramadol puede causar somnolencia o mareo, que pueden verse potenciados por el alcohol u otros depresores del SNC. Si resulta afectado, el paciente no debe conducir ni utilizar máquinas.

## **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas que pueden producirse durante el tratamiento con Tramadol/Paracetamol Krka se clasifican en los siguientes grupos en orden de frecuencia:

- muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- muy raras ( $< 1/10.000$ ),
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente.

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol fueron náuseas, mareo y somnolencia, que se observaron en más del 10% de los pacientes.

Frecuencia de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas:

|  | Muy frecuentes | Frecuentes                            | Poco frecuentes                       | Raras                     | Muy raras | Desconocidas |
|--|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-----------|--------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición |                |                                       |                                       |                           |           | Hipoglucemia |
| Trastornos psiquiátricos                     |                | confusión, alteraciones del estado de | depresión, alucinaciones, pesadillas, | dependencia farmacológica | abuso     |              |

|   |                    |   |  |                      |  |  |
|---|--------------------|---|--|----------------------|--|--|
|   |                    | ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño                        | amnesia  |                      |  |  |
| Trastornos del sistema nervioso                     | mareo, somnolencia | cefalea, temblores  | contracciones musculares involuntarias, parestesia, tinnitus         | ataxia, convulsiones |  |  |
| Trastornos oculares                                 |                    |   |  | visión borrosa       |  |  |
| Trastornos cardiacos                                |                    |   | palpitaciones, taquicardia, arritmia                                 |                      |  |  |
| Trastornos vasculares                               |                    |   | Hypertension   |                      |  |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |                    |   | Disnea   |                      |  |  |
| Trastornos gastrointestinales                       | náuseas            | vómitos, estreñimiento, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia | disfagia, melena   |                      |  |  |
| Trastornos hepatobiliares                           |                    |   | niveles elevados de transaminasas hepáticas                          |                      |  |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       |                    | sudoración, prurito   | reacciones cutáneas (p. ej., erupción cutánea, urticaria)            |                      |  |  |
| Trastornos renales y urinarios                      |                    |   | albuminuria, trastornos de la micción (disuria, retención urinaria). |                      |  |  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de  |                    |   | escalofríos, sofocos, dolor torácico.                                |                      |  |  |

|                |  |  |  |  |  |  |
|----------------|--|--|--|--|--|--|
| administración |  |  |  |  |  |  |
|----------------|--|--|--|--|--|--|

\*Descrito en estudios de supervivencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas no se han observado en los estudios clínicos, pero no se puede descartar que sucedan, dado que se sabe que están asociadas a la administración de tramadol o paracetamol:

#### *Tramadol*

- Hipotensión postural, bradicardia, desmayo (colapso).
- La vigilancia del tramadol posterior a la comercialización ha puesto de manifiesto casos raros de alteraciones del efecto de la warfarina, incluida la prolongación del tiempo de protrombina.
- Casos raros: reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (p. ej., disnea, broncospasmo, respiración sibilante, edema angioneurótico) y reacción anafiláctica.
- Casos raros: alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria.
- Tras la administración de tramadol pueden producirse efectos secundarios con variación individual de su intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y la duración del tratamiento). Estos pueden incluir: alteraciones del estado de ánimo (normalmente euforia, ocasionalmente disforia asociada a intranquilidad), alteraciones en la actividad (normalmente supresión, ocasionalmente aumento) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., comportamiento respecto a las decisiones, trastornos de la percepción).
- Se ha observado una exacerbación del asma, aunque no se ha confirmado una relación causal con el medicamento.
- Pueden producirse los siguientes síntomas de abstinencia, similares a los síntomas de abstinencia de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, agitación, ansiedad, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Tras la retirada repentina del hidrocloreto de tramadol se han observado muy raramente los siguientes síntomas: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas poco comunes del sistema nervioso central.

#### *Paracetamol*

- Las reacciones adversas del paracetamol son raras, pero puede producirse hipersensibilidad, incluida erupción cutánea. Se han referido alteraciones del recuento sanguíneo, incluida trombocitopenia y agranulocitosis, aunque éstas no estaban asociadas necesariamente de forma causal con el paracetamol.
- Diversos casos han sugerido que el paracetamol puede causar hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios no hubo variaciones en el tiempo de protrombina.
- Se han descrito casos muy raros de reacciones cutáneas graves.

#### 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 Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Tramadol/Paracetamol Krka es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, los síntomas pueden incluir los signos y síntomas de toxicidad del tramadol o del paracetamol o de toxicidad de ambos principios activos.

#### *Síntomas de sobredosis de tramadol*

En principio, en la intoxicación con tramadol cabe esperar síntomas similares a los de otros analgésicos (opioides) de acción central. Estos incluyen, en particular, miosis, vómitos, colapso cardiovascular,



trastornos del conocimiento, incluido coma, convulsiones y depresión respiratoria, que puede causar parada respiratoria.

#### *Síntomas de sobredosis de paracetamol*

La sobredosis es especialmente preocupante, sobre todo en niños. Los síntomas en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Al cabo de 12 o 48 horas desde la ingestión puede aparecer daño hepático. Pueden producirse alteraciones del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En la intoxicación grave, el fallo hepático puede derivar en encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse un fallo renal agudo con necrosis tubular aguda, incluso en ausencia de daño hepático grave. También se han notificado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Las dosis de paracetamol entre 7,5 g y 10 g o superiores, en adultos, pueden causar daño hepático. Se cree que las cantidades excesivas de un metabolito tóxico pueden unirse irreversiblemente al tejido hepático (al contrario de lo que suele ocurrir cuando se ingieren cantidades normales de paracetamol, que son destoxificadas de forma adecuada por el glutatión).

#### Tratamiento de urgencia

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento debe extraerse una muestra de sangre, lo antes posible tras la sobredosis, para determinar la concentración plasmática de paracetamol y tramadol y para realizar análisis hepáticos.
- Deben realizarse análisis hepáticos al inicio (de la sobredosis) y deben repetirse en intervalos de 24 horas. Suele observarse un incremento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT) que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Debe vaciarse el estómago induciendo el vómito por irritación (cuando el paciente está consciente) o lavado gástrico.
- Deben iniciarse medidas de soporte, como despejar las vías respiratorias y mantener la función cardiovascular; debe utilizarse naloxona para invertir la depresión respiratoria; los ataques deben controlarse con diazepam.
- El tramadol se elimina de la sangre mínimamente por hemodiálisis o hemofiltración. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de la intoxicación aguda por Tramadol/Paracetamol Krka con hemodiálisis o hemofiltración para la destoxicación.

Es esencial el tratamiento inmediato de la sobredosis de paracetamol. Incluso en ausencia de síntomas iniciales significativos, los pacientes deben ser enviados urgentemente a un hospital para recibir atención médica inmediata. Si un adulto o adolescente ha ingerido cerca de 7,5 g o más de paracetamol o si un niño ha ingerido > 150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deberá efectuarse un lavado gástrico. La concentración de paracetamol en la sangre debe evaluarse 4 horas después de la sobredosis, con el fin de poder predecir el riesgo de daño hepático (a través del nomograma de sobredosis de paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa, que puede tener un efecto beneficioso en las 48 horas siguientes a la sobredosis. La administración de NAC intravenosa resulta más beneficiosa cuando se inicia en las 8 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis. No obstante, la NAC debe seguir administrándose si el tiempo transcurrido desde la sobredosis es superior a 8 horas y debe continuarse para un tratamiento completo. El tratamiento con NAC debe iniciarse inmediatamente si se sospecha que se ha producido una sobredosis masiva. Debe disponerse de medidas de soporte generales.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros opioides; Tramadol, combinaciones, código ATC: N02AX52



### **Analgésicos**

El tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. El tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , con mayor afinidad con los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y la potenciación de la liberación de serotonina. El tramadol tiene un efecto antitusivo. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no tiene efecto depresivo respiratorio. Tampoco resulta afectada la motilidad gastrointestinal. Los efectos cardiovasculares suelen ser leves. Se considera que la potencia del tramadol es entre una décima y una sexta parte de la de la morfina.

### **Mecanismo de acción**

El mecanismo exacto de las propiedades analgésicas del paracetamol es desconocido y puede tener efectos centrales y periféricos.

Tramadol/Paracetamol Krka está clasificado por la OMS como un analgésico de Clase II y debe utilizarse en consecuencia según lo indicado por el médico.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El tramadol se administra en forma racémica, y las formas [-] y [+] de tramadol y su metabolito M1 se detectan en la sangre. Aunque 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 dosis oral única de un comprimido recubierto con película de Tramadol Paracetamol (37,5 mg + 325 mg), se alcanza una concentración plasmática máxima de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol), respectivamente, al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol). La semivida media de eliminación  $t_{1/2}$  es de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y de 2,5 h (paracetamol).

En los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos, tras la administración oral única y repetida de Tramadol/Paracetamol Krka no se observaron variaciones significativas de los parámetros cinéticos obtenidos por cada uno de los ingredientes activos en comparación con los parámetros de los ingredientes activos utilizados solos.

### **Absorción**

El tramadol racémico se absorbe rápidamente y casi por completo tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg se sitúa en torno al 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta hasta aproximadamente el 90%.

Tras la administración de Tramadol/Paracetamol Krka, la absorción oral del paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar principalmente en el intestino delgado. La concentración plasmática máxima de paracetamol se alcanza al cabo de 1 hora y no resulta modificada por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de Tramadol/Paracetamol Krka con alimentos no tiene un efecto significativo en la concentración plasmática ni en el grado de absorción del tramadol ni del paracetamol; por consiguiente, Tramadol/Paracetamol Krka se puede administrar con o sin alimentos.

### **Distribución**

El tramadol presenta una alta afinidad con los tejidos ( $V_d, \beta = 203 \pm 40$  l). Su unión con las proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.

El paracetamol parece experimentar una amplia distribución por la mayoría de los tejidos del organismo, excepto el tejido adiposo. Su volumen aparente de distribución está en torno a 0,9 l/kg. Una pequeña parte ( $\approx 20\%$ ) del paracetamol se une a las proteínas plasmáticas.

### ***Biotransformación***

El tramadol se metaboliza ampliamente tras su administración oral. Aproximadamente el 30% de la dosis se excreta inalterada en la orina, mientras que el 60% de la dosis se excreta en forma de metabolitos. El tramadol es metabolizado por O-desmetilación (catalizado por la enzima CYP2D6) en el metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) en el metabolito M2. M1 es metabolizado nuevamente por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es de 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el fármaco original. La concentración plasmática de M1 es varias veces inferior a la del tramadol y es improbable que el efecto clínico varíe con una dosis múltiple.

El paracetamol se metaboliza sobre todo en el hígado a través de dos vías hepáticas principales: glucuronidación y sulfatación. Esta última vía puede saturarse rápidamente en dosis superiores a las dosis terapéuticas. Una pequeña parte (menos del 4%) es metabolizada por el citocromo P450 en un compuesto intermedio activo (N-acetilbenzoquinoneimina) que, en condiciones de uso normales, es inactivado rápidamente por el glutatión reducido y es excretado en la orina tras su conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.

### ***Eliminación***

El tramadol y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones.

La semivida de eliminación del paracetamol es de 2 a 3 horas en adultos, más breve en niños y ligeramente más larga en neonatos y pacientes cirróticos. El paracetamol es excretado principalmente por la formación dependiente de la dosis de derivados glucuroconjugados 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 han llevado a cabo estudios preclínicos específicos con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos cancerígenos o mutagénicos o sus efectos en la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que se pueda atribuir al tratamiento en la progenie de ratas tratadas oralmente con la combinación de tramadol/paracetamol.

Se ha demostrado que la combinación de tramadol/paracetamol es embriotóxica y fetotóxica en ratas a una dosis tóxica para la madre (50/434 mg/kg de tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en el ser humano. No se ha observado ningún efecto teratogénico a esta dosis. La toxicidad para el embrión y el feto dio lugar a una disminución del peso fetal y un aumento de las costillas supernumerarias. Dosis inferiores, causantes de efectos tóxicos maternos menos graves (10/87 y 25/217 mg/kg de tramadol/paracetamol) no tuvieron efectos tóxicos en el embrión ni en el feto.

Los resultados de las pruebas de mutagenicidad estándar no pusieron de manifiesto ningún riesgo genotóxico potencial del tramadol en el ser humano.

Los resultados de los estudios de carcinogénesis no indican un riesgo potencial del tramadol en el ser humano.

Estudios en animales con dosis altas de tramadol han demostrado efectos en el desarrollo de los órganos, la osificación y la mortalidad neonatal asociados a la toxicidad materna. La fertilidad reproductiva y el desarrollo de las crías no resultaron afectados. El tramadol atraviesa la placenta. No se observó ningún efecto en la fertilidad tras la administración oral de tramadol en dosis hasta 50 mg/kg en ratas macho y hasta 75 mg/kg en ratas hembra.

En amplias investigaciones no se ha encontrado ningún dato relevante de riesgo genotóxico del paracetamol en dosis terapéuticas (no tóxicas).

Los estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de origen tumoral relevantes a dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Los estudios en animales y la amplia experiencia en el ser humano no han demostrado datos de toxicidad reproductiva.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz pregelatinizado  
Almidón glicolato sódico (tipo A) de patata  
Celulosa microcristalina (E460)  
Estearato de magnesio (E572)

#### Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E464)  
Macrogol 400  
Polisorbato 80  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster (PVC/lámina blanca de PVDC, lámina de aluminio): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película (blisters con 10 comprimidos), en un estuche.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2014