

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Paracetamol Qualigen 37,5 mg/325 mg comprimidos efervescentes EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido efervescente contiene 37,5 mg hidrocloreuro de tramadol y 325 mg de paracetamol.

Excipientes: Cada comprimido efervescente contiene 13,08 mmol (o 300,84 mg) de sodio (en forma de hidrogenocarbonato de sodio y sacarina sódica seca) y 540,36 mg de lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido efervescente.

Comprimido efervescente de color blanco, redondos, planos, biselados con ranura en una cara.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

La utilización de Tramadol/Paracetamol deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de hidrocloreuro tramadol y paracetamol (ver también Sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología :

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.

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

La utilización de Tramadol/Paracetamol deberá estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de hidrocloreuro de tramadol y paracetamol.

La dosis deberá ser ajustada individualmente de acuerdo a la intensidad del dolor y a la respuesta del paciente.

Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos de Tramadol/Paracetamol Qualigen 37,5 mg/325 mg (equivalente a 75 mg de hidrocloreuro de tramadol y 650 mg de paracetamol). Se pueden tomar dosis

adicionales según sea necesario, sin exceder de 8 comprimidos (equivalente a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol) al día.

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.

#### 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 es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de Tramadol/Paracetamol en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación a 12 horas. Debido a que el tramadol se elimina muy lentamente por hemodiálisis o hemofiltración, generalmente no es necesaria la administración postdiálisis con objeto de mantener la analgesia. Se considerará cuidadosamente, la prolongación de los intervalos de dosificación, según las necesidades del paciente.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia 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.

No se debe utilizar Tramadol/Paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Sección 4.3). En los casos moderados, se considerará cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis (ver Sección 4.4).

#### **Forma de administración :**

Vía oral.

Los comprimidos defervescentes deben tomarse disueltos en un vaso de agua. Antes de ingerir el medicamento es necesario que cese la efervescencia.

#### **Objetivos del tratamiento e interrupción**

Antes de iniciar el tratamiento con Tramadol/Paracetamol Qualigen, debe acordarse con el paciente una estrategia terapéutica que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan para su finalización, de acuerdo con las pautas para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a hidrocloreto de tramadol, paracetamol o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Intoxicación alcohólica aguda, fármacos 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 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol al día, equivalente a 8 comprimidos de Tramadol/Paracetamol Qualigen comprimidos efervescentes. 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 adquiridos sin receta médica) o tramadol hidrocloreto, sin la recomendación de un médico.
- No se recomienda Tramadol/Paracetamol Qualigen comprimidos efervescentes en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- No se debe utilizar Tramadol/Paracetamol Qualigen comprimidos efervescentes 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 moderados.
- No se recomienda Tramadol/Paracetamol Qualigen comprimidos efervescentes 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 observado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con fármacos 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 observado 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).
- Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámico en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de HAGMA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

#### Tolerancia y trastornos por uso de opiáceos (abuso y dependencia)

La tolerancia, la dependencia física y psicológica y el trastorno por consumo de opiáceos (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opiáceos como Tramadol/Paracetamol Qualigen. El uso repetido de Tramadol/Paracetamol Qualigen puede conducir al trastorno por uso de opiáceos. Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o mal uso intencionado de Tramadol/Paracetamol Qualigen puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar una TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el abuso de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

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

Los pacientes deberán ser vigilados para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitudes de reposición demasiado tempranas). Esto incluye la revisión de opiáceos y psicofármacos concomitantes (como las benzodiazepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

#### 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 de empleo

La tolerancia y dependencia física y / o psicológica puede producirse incluso a dosis terapéuticas. La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe ser revisada regularmente (ver sección 4.2). En pacientes con dependencia a opioides y con historia clínica de abuso o dependencia a medicamentos, el tratamiento sólo debe durar un período corto y bajo supervisión médica.

Tramadol/Paracetamol Qualigen comprimidos efervescentes se debe usar con precaución en pacientes con traumatismo craneal, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estados alterados de 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.

Pueden originarse síntomas de reacción por retirada, similares a los que ocurren durante la retirada de opioides, incluso a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Los síntomas de retirada (a opioides) pueden evitarse disminuyendo el tratamiento en el momento de la interrupción, especialmente después de largos períodos de tratamiento. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8).

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

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).

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo.

En un estudio, se informó que la utilización del tramadol durante la anestesia general con enflurano y óxido nitroso aumentaba el recuerdo intra-operatorio. Hasta que no se disponga de más información, se deberá evitar la utilización de tramadol durante las fases de anestesia superficiales.

#### *Metabolismo del CYP2D6*

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación :

| Población        | Prevalencia % |
|------------------|---------------|
| Africana/etíope  | 29 %          |
| Afroamericana    | 3,4 % a 6,5 % |
| Asiática         | 1,2 % a 2 %   |
| Caucásica        | 3,6 % a 6,5 % |
| Griega           | 6,0 %         |
| Húngara          | 1,9 %         |
| Europa del norte | 1 % a 2 %     |

#### *Uso postoperatorio en niños*

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando

se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

#### *Niños con deterioro de la función respiratoria*

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

#### *Advertencia sobre excipientes :*

##### Lactosa

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

##### Sodio

Este medicamento contiene 300,84 mg de sodio por comprimido, equivalente a 15% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

#### **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.

○ **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.

○ **Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)**

Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

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

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

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).

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

- **Otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos 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 fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, 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 fármacos 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 bupropión, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos. El uso concomitante de tramadol con estos fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones. La velocidad de absorción de paracetamol puede verse aumentada por la metoclopramida o domperidona y reducida por colestiramina.
- Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que le administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

En un número limitado de estudios la aplicación pre- o postoperatoria del antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor postoperatorio.

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

##### **Embarazo :**

Este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que Tramadol/Paracetamol Qualigen comprimidos efervescentes es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol.

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

Los resultados de los estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas no han demostrado que paracetamol tenga efectos perjudiciales a dosis recomendadas.

##### **Datos relativos a hidrocloreuro de tramadol:**

Hidrocloreuro de 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. 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 Qualigen comprimidos efervescentes no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

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

Paracetamol se excreta 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:**

Se han encontrado tramadol y sus metabolitos en pequeñas cantidades en la leche materna. Un lactante puede ingerir aproximadamente 0,1% de la dosis dada a la madre. Hidrocloreuro de tramadol no debe ser ingerido durante la lactancia

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

##### **Lactancia**

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

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

#### 4.8. Reacciones adversas

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

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas de mayor a menor gravedad.

##### *Trastornos psiquiátricos:*

- Frecuente (= 1/100, <1/10): confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño.
- Poco frecuentes (=1/1.000, <1/100): depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia.
- Raros (= 1/10.000, <1/1.000): dependencia farmacológica.

##### Vigilancia post-comercialización :

- Muy raro (<1/10.000): abuso.

##### *Trastornos del sistema nervioso:*

- Muy frecuente (= 1/10): mareo, somnolencia.
- Frecuente (=1/100, <1/10): cefalea, temblores.
- Poco frecuente (=1/1.000, <1/100): contracciones musculares involuntarias, parestesia.
- Raros (=1/10.000, <1/1.000): ataxia, convulsiones, síncope.
- Frecuencia no conocida: Síndrome serotoninérgico

##### *Trastornos visuales:*

- Raros (= 1/10.000, <1/1.000): visión borrosa.

##### *Trastornos del oído y del laberinto:*

- Poco frecuentes (= 1/1.000, <1/100): tinnitus

##### *Trastornos cardiacos:*

- Poco frecuentes (= 1/1.000, <1/100): arritmia, taquicardia, palpitaciones.

##### *Trastornos vasculares:*

- Poco frecuentes (= 1/1.000, <1/100): hipertensión, sofocos

#### *Trastornos del sistema respiratorio, torácicos y mediastínicos:*

- Poco frecuentes (= 1/1.000, <1/100): disnea.

#### *Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes (= 1/10): náuseas.

- Frecuentes (= 1/100, <1/10): vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.
- Poco frecuentes (= 1/1.000, <1/100): disfagia, melena.

#### *Trastornos de la piel y anejos:*

- Frecuentes (= 1/100, <1/10): sudoración, prurito.
- Poco frecuentes (= 1/1.000, <1/100): reacciones cutáneas (ej., rash, urticaria)
- Muy raras: Se han notificado reacciones cutáneas graves.

#### *Trastornos renales y urinarios:*

- Poco frecuentes (= 1/1.000, <1/100): albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

- Poco frecuentes (=1/1.000, <1/100): escalofríos, dolor torácico.
- *Exploraciones complementarias:*
- Poco frecuentes (=1/1.000, <1/100): aumento de las transaminasas hepáticas.

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

- Frecuencia no conocida: hipoglucemia, acidosis metabólica con déficit aniónico elevado.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto*

Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

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 hidrocloreuro de tramadol o paracetamol:

##### Tramadol:

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol).
- Los estudios post-comercialización de tramadol han mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros (= 1/10.000, <1/1.000): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros (= 1/10.000, <1/1.000): 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 se han visto muy raramente si tramadol hidrocloreuro se discontinúa de forma abrupta incluyen: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas sobre el SNC inusuales.

Paracetamol:

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol.

Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.

Farmacodependencia

El uso repetido de Tramadol/Paracetamol Qualigen puede provocar drogodependencia, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de drogodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

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

#### **4.9. Sobredosis**

Tramadol/Paracetamol comprimidos efervescentes 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 hidrocloreuro de 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 cuando se toman dosis normales de paracetamol, pero no así cuando se ingieren cantidades elevadas), 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 paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se 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.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido =150 mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, 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: Tramadol, combinaciones. 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  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  con una mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . 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 comprimidos efervescentes 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

Hidrocloruro de 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 94,1 tramadol racémico y 4,0 mcg/ml para paracetamol al cabo de 1,1 h (tramadol racémico) y 0,5 h (paracetamol), respectivamente. Las semividas de eliminación  $t_{1/2}$  medias son de 5,7 h para tramadol racémico y 2,8 h para paracetamol.

Durante los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos tras la administración oral única y repetida de Tramadol/Paracetamol comprimidos efervescentes, 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 comprimidos efervescentes, 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 comprimidos efervescentes con alimentos no tiene un efecto significativo sobre la concentración plasmática máxima o sobre la extensión de la absorción tanto de tramadol como de paracetamol; por lo tanto, Tramadol/Paracetamol puede administrarse con independencia de las comidas.

### **Distribución:**

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  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.

### **Metabolismo:**

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. La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 que intervienen en la biotransformación del tramadol puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

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-benzoquinonimina), 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.

### **Absorción**

### **Metabolismo o Biotransformación**

### **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 la descendencia 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 tóxicas).

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**

Hidrogeno carbonato de sodio  
Ácido cítrico anhidro  
Povidona  
Lactosa monohidrato  
Sacarina de sodio seca  
Polietilenglicol 6000  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

2 años

Estabilidad en uso : 1 año después de abierto el envase (tubos de polipropileno ).

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

Conservar por debajo de 30°C.

Conservaren el embalaje original para protegerlo de la humedad

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

Embalaje exterior: Cajas de cartón conteniendo 20 comprimidos (2 Tubos de 10 comprimidos o 1 Tubo de 20 comprimidos) .

Acondicionamiento primario: Tubo de propileno – tapón de polietileno con un desecante de silicagel.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

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

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 AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Avda. Barcelona, 69  
08970- Sant Joan Despí  
Barcelona- España

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

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

Noviembre 2014

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

Febrero 2025