

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol/Dexketoprofeno Normon 75 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 75 mg de hidrocloruro de tramadol y 25 mg de dexketoprofeno.  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, elípticos, biconvexos y marcado “T D” en una cara con barra de rotura y anónimo en la otra. La dimensión de los comprimidos recubiertos es de 14.4 mm de longitud y 6.5 mm de ancho.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloruro y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos con película al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloruro y 75 mg de dexketoprofeno).

Este medicamento está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

##### *Pacientes de edad avanzada:*

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto con película. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos con película (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloruro y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos con película al día, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que tramadol/dexketoprofeno debe usarse con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática:*

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos con película de Tramadol/Dexketoprofeno Normon) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

### *Insuficiencia renal:*

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos con película de Tramadol/Dexketoprofeno Normon (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min) (ver sección 4.4).

No se debe utilizar este medicamento en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤59 ml/ min) (ver sección 4.3).

### *Población pediátrica:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tramadol/Dexketoprofeno Normon en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por ese motivo, no se debe utilizar tramadol/dexketoprofeno en niños y adolescentes.

### Forma de administración

Vía oral.

Tramadol/Dexketoprofeno se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua). La administración concomitante con comida retrasa la velocidad de absorción del medicamento (ver sección 5.2), por lo que para un efecto más rápido los comprimidos deben tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas.

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

Antes de iniciar el tratamiento con tramadol/dexketoprofeno, debe acordarse con el paciente una estrategia terapéutica que incluya la duración y 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/dexketoprofeno, 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**

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.

- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 59$  ml/min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días (ver sección 4.5).
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento (ver sección 4.4).
- depresión respiratoria grave.

Tramadol/dexketoprofeno está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).

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

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

##### *Dexketoprofeno*

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (ver sección 4.5).

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).

##### **Seguridad gastrointestinal**

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes

con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad (ver sección 4.8).

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y sección 4.5).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

### **Seguridad renal**

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

### **Seguridad hepática**

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos del aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

### **Seguridad cardiovascular y cerebrovascular**

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con dexketoprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o hipersensible asociada con la constricción de las arterias coronarias y que puede provocar un infarto de miocardio.

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver sección 4.5).

### **Reacciones cutáneas**

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección 4.2). Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predisuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática (ver sección 4.2).

### **Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes**

Dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre este medicamento para aliviar el dolor relacionado con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

### **Otra información**

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- deshidratación
- después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE (ver sección 4.3).

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

### **Población pediátrica**

La seguridad y eficacia de tramadol/dexketoprofeno en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por ese motivo, no se debe utilizar tramadol/dexketoprofeno en niños y adolescentes.

### *Tramadol*

Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de conciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracranial elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución.

### **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/dexketoprofeno. 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/dexketoprofeno puede provocar 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/dexketoprofeno 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 de 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 benzodiacepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección 4.5), o si se excede considerablemente la dosis recomendada (ver apartado 4.9), ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección 4.5). En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales.

## **Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados:**

El uso concomitante de tramadol/dexketoprofeno y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide la prescripción concomitante de tramadol/dexketoprofeno con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas (ver sección 4.5).

### **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.

### **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**

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

### **Insuficiencia suprarrenal**

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

### **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 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.

<u>Población</u>	<u>Prevalencia</u>
Africana/etíope	% 29 %
Afroamericanas Asiática	3,4 % a 6,5 %
Caucásica	1,2 % a 2 %
Griega	3,6 % a 6,5 %
Húngara	6,0 %
Europea del norte	1,9 %
	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.

### **Uso en deportistas**

Se advierte a los deportistas que este medicamento contiene tramadol, un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de tramadol/dexketoprofeno. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificadas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

#### *Dexketoprofeno*

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

#### *Asociaciones no recomendadas:*

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos ( $\geq 3$  g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.

- Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia (ver sección 4.4).
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto, este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución del su aclaramiento renal.
- Hidantoinas (incluyendo fenitoína) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

#### Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre (ver sección 4.4).
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

#### Asociaciones a tener en cuenta:

- Betabloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.  
Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaración de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

### *Tramadol*

#### Asociaciones no recomendadas:

- Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO) (ver sección 4.3). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.
- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.
- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

#### Asociaciones que requieren precaución:

- 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), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).
- El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y

#### 4.8).

- El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como gabapentinoides( gabapentina y pregabalina), benzodiacepinas o fármacos relacionados puede dar lugara, depresión respiratoria,Hiptension, sedacion profunda, coma o muerte debido al efecto depresor adicional sobre el SNC. Ldosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

#### Asociaciones a tener en cuenta:

- La administración concomitante de tramadol con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no son de esperar interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).
- La administración previa o simultanea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.
- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5- HT3 ondansetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de tramadol/dexketoprofeno. En los estudios clínicos incluidos en esta sección no se ha establecido un perfil de seguridad de tramadol/dexketoprofeno durante el embarazo. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

### *Dexketoprofeno*

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardiaca y gastosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno no mostraron toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de dexketoprofeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento durante el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)

- disfunción renal (véase más arriba);

Al final del embarazo, la madre y el recién nacido pueden exponerse a:

- una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

#### *Tramadol*

Estudios con tramadol en animales a muy altas dosis revelaron efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existe una evidencia adecuada sobre la seguridad de tramadol en el embarazo humano.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el recién nacido puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Considerando lo anterior, tramadol/dexketoprofeno está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

#### Lactancia

No se han realizado estudios controlados sobre la excreción de este medicamento en leche humana. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

#### *Dexketoprofeno*

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

#### *Tramadol*

Se encuentran pequeñas cantidades de tramadol y sus metabolitos en la leche materna humana.

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.

Considerando lo anterior, tramadol/dexketoprofeno está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

Como otros AINE, el uso de dexketoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

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

Los efectos conocidos para los componentes de Tramadol/Dexketoprofeno Normon de forma independiente, aplican a la combinación fija de los mismos.

### Dexketoprofeno

La influencia de tramadol/dexketoprofeno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, debido a la posible aparición de mareos o somnolencia.

### Tramadol

Tramadol puede causar efectos como somnolencia y mareos, incluso si se usa de acuerdo a las instrucciones de uso. Por ese motivo, puede perjudicar las reacciones de los conductores y operarios de máquinas.

Esto sucede particularmente en combinación con otras sustancias psicótropas y con alcohol.

## 4.8. Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con tramadol/dexketoprofeno y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: ≥ 1/10

Frecuentes: ≥ 1/100 a <1/10

Poco frecuentes: ≥1/1000 a <1/100

Raras: ≥ 1/10.000 a <1/1000

Muy raras: (< 1/10.000)

Desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles

CLASIFICACION MedDRA POR ÓRGANOS Y SISTEMAS	Reacción adversa	Frecuencia		
		Tramadol/ Dexketoprofeno	Dexketoprofeno	Tramadol
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Poco frecuente		
	Neutropenia	-	Muy rara	-
	Trombocitopenia	-	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)	-	Muy rara	Rara
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico.	-	Muy rara	Rara
	Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastorno del apetito			Rara
	Disminución del apetito	-	Rara	-
	Hipoglucemia			Desconocida
	Hipopotasemia	Poco frecuente		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		Poco frecuente	Rara
	Trastornos cognitivos			Rara
	Estado de confusión			Rara

	Dependencia			Rara
	Alucinaciones			Rara
	Insomnio		Poco frecuente	
	Alteración del ánimo			Rara
	Pesadillas			Rara
	Alteraciones psicóticas	Poco frecuente		
	Alteración del sueño			Rara
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal			Rara
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
	Epilepsia			Rara
	Dolor de cabeza	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Contracciones musculares involuntarias			Rara
	Parestesias		Rara	Rara
	Trastornos sensoriales			Rara
	Síndrome serotoninérgico			Desconocida
	Somnolencia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del habla			Desconocida
	Sincope		Rara	Rara
	Tremor			Rara
Trastornos oculares	Visión borrosa		Muy rara	Rara
	Midriasis			Desconocida
	Miosis			Rara
	Edema periorbital	Poco frecuente		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Muy rara	
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Bradicardia			Rara
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
	Síndrome de Kounis	Desconocida	Desconocida	
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente
	Sofocos		Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente		
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara	
	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bradipnea		Rara	
	Broncoespasmo		Muy rara	
	Disnea		Muy rara	Rara
	Depresión respiratoria			Poco frecuente
	Hipo			Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente		Poco frecuente

	Dolor abdominal		Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencias		Poco frecuente	
	Gastritis		Poco frecuente	
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	
	Ulcera péptica con hemorragia		Rara	
	Ulcera péptica con perforación		Rara	
	Ulcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	
	Aumento de enzima hepática, incluyendo función alterada del riñón y un aumento de la Gamma-glutamiltransferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)		Muy rara	
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
	Erupción fija medicamentosa	Desconocida	Desconocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar		Rara	
	Debilidad			Rara
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara

	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
	Retención urinaria			Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		
	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia)			Rara/muy rara
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara	Rara
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente		

#### Dexketoprofeno-tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo (2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente).

#### Dexketoprofeno

Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

#### Tramadol

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central (ver sección 4.5). Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales (ver sección 4.4 y sección 4.5).

#### Farmacodependencia

El uso repetido de tramadol/dexketoprofeno 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).

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## 4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos. Se deben considerar los datos notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

### Síntomas

#### *Dexketoprofeno*

No se conoce la sintomatología después de una sobredosis de dexketoprofeno. Se han producido alteraciones gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicas (somnolencia, vértigo, desorientación y dolor de cabeza) con medicamentos que contienen dexketoprofeno.

#### *Tramadol*

En caso de sobredosis de tramadol, en principio, aparecen los mismos síntomas que con otros analgésicos que actúan a nivel central (opiáceos). En particular, este cuadro incluye miosis, vómito, colapso cardiovascular, perturbación de la conciencia hasta estados comatosos, convulsiones y depresión respiratoria o incluso paro respiratorio. Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

### Tratamiento

#### *Dexketoprofeno*

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe iniciarse inmediatamente un tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activo en la primera hora posterior a la ingesta. El dexketoprofeno puede eliminarse mediante diálisis.

#### *Tramadol*

Mantener despejadas las vías respiratorias (y evitar la aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. El antídoto en caso de depresión respiratoria es la naloxona. En experimentación animal, naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones. En estos casos debe administrarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación oral, se recomienda realizar una descontaminación gastrointestinal con carbón activo dentro de las dos horas posteriores a la ingesta de tramadol.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no opioides

Código ATC: N02AJ14

### Mecanismo de acción

Dexketoprofeno es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (M01AE).

El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con la disminución de la

síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Concretamente, hay una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cílicos, las PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, que dan lugar a las prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub>, así como a la prostaciclina PGI<sub>2</sub> y a los tromboxanos (TxA<sub>2</sub> y TxB<sub>2</sub>). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

Se ha demostrado en animales de experimentación y en humanos que el dexketoprofeno es un inhibidor de las actividades COX-1 y COX-2.

Tramadol hidrocloruro es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Es un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ -,  $\delta$ - y  $\kappa$ - con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Su actividad como opiáceo es debida a una baja afinidad de unión de los receptores opiáceos  $\mu$ - con el compuesto de origen y de una alta afinidad de unión de éstos con el metabolito O-desmetilado M1. En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente como analgésico que tramadol y 200 veces más potente en la afinidad de unión a receptores  $\mu$ . En varios estudios en animales, únicamente se ha antagonizado parcialmente la analgesia inducida por tramadol con el opiáceo antagonista naloxona. La contribución relativa a la analgesia humana de ambos compuestos, tramadol y M1, depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto.

Como otros opiáceos analgésicos, se ha demostrado que tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina *in vitro*. Estos mecanismos pueden contribuir de manera independiente al perfil analgésico general de tramadol.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. La potencia de tramadol es de 1/10 (uno de diez) a 1/6 (uno de seis) respecto a morfina.

### Efectos farmacodinámicos

Estudios preclínicos han demostrado una interacción sinérgica entre los principios activos durante ambos modelos de inflamación, agudo y crónico, y sugieren que dosis más bajas de cada principio activo permiten obtener efecto analgésico.

### Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos realizados en diferentes modelos de dolor nociceptivo de moderado a intenso (incluyendo dolor dental, dolor somático o dolor visceral), demostraron una actividad analgésica eficaz de este medicamento.

En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, realizado en 606 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una histerectomía abdominal, con una edad media de 47,6 años (rango de 25 a 73), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente a los componentes de forma individual mediante la suma de los valores de la diferencia de intensidad del dolor durante un intervalo de 8 horas (SPID8) después de la primera dosis de medicación del estudio, siendo evaluada la intensidad del dolor en una escala visual analógica de 100 mm (VAS). Un mayor valor de SPID indica un mayor alivio del dolor. El tratamiento con tramadol/dexketoprofeno resultó en un efecto analgésico significativamente mayor que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dexketoprofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol), obteniéndose los siguientes resultados: tramadol/dexketoprofeno (241,8), dexketoprofeno 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

A las primeras 8 horas tras la administración de tramadol/dexketoprofeno, los pacientes notificaron una disminución significativa de la intensidad de dolor (PI-VAS media = 33,6) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) respecto a dexketoprofeno 25 mg (PI-VAS media = 42,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 42,9). También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo a la pauta posológica en la población ITT (intención de tratar), en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) entre tramadol/dexketoprofeno y dexketoprofeno 25 mg (-8,4) y tramadol 100 mg (-5,5), respectivamente.

Los pacientes tratados con tramadol/dexketoprofeno presentaron una menor necesidad de medicación de rescate para el control del dolor (11,8% de los pacientes en comparación con 21,3% ( $p = 0,0104$ ) y 21,4% ( $p = 0,0097$ ) bajo tratamiento con dexketoprofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente). Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidencia el efecto analgésico superior de tramadol/dexketoprofeno en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a tramadol/dexketoprofeno sobre dexketoprofeno (-11,0) y tramadol (-9,1), con una diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0,0001$ .

En un estudio de dosis múltiple, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, realizado en 641 pacientes con dolor de moderado a intenso tras una arthroplastia total de cadera, con una edad media de 61,9 años (rango de 29 a 80), se evaluó la eficacia analgésica de la combinación frente los componentes individuales a las 8 horas después de la primera dosis de medicación del estudio (SPID8). El tratamiento con tramadol/dexketoprofeno resultó en un efecto analgésico significativamente superior que el de los componentes individuales administrados a la misma dosis (dexketoprofeno 25 mg) o a una dosis más alta (100 mg tramadol); tramadol/dexketoprofeno (246,9), dexketoprofeno 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). A las primeras 8 horas después de la administración de tramadol/dexketoprofeno, los pacientes notificaron una disminución significativa de la intensidad del dolor (PI-VAS media= 26,3) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), respecto a dexketoprofeno 25 mg (PI-VAS media = 33,6) y tramadol 100 mg (PI-VAS media = 33,7).

También se demostró una analgesia superior a las 56 horas tras la administración de dosis repetidas de acuerdo a la pauta posológica en la población ITT, en la que se excluyeron aquellos pacientes que no recibieron tratamiento activo como primera dosis única, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) entre tramadol/dexketoprofeno y dexketoprofeno 25 mg (-8,1) y tramadol 100 mg (-6,3), respectivamente.

La medicación de rescate para controlar el dolor fue requerida por 15,5% de los pacientes tratados con tramadol/dexketoprofeno, en comparación con un 28,0% ( $p = 0,0017$ ) y un 25,2% ( $p = 0,0125$ ) de los pacientes tratados con dexketoprofeno 25 mg y tramadol 100 mg, respectivamente. Si se tiene en cuenta el impacto del uso de la medicación de rescate, se evidencia el efecto analgésico superior de tramadol/dexketoprofeno en dosis repetidas a las 56 horas, alcanzando una diferencia en PI-VAS que favorece a tramadol/dexketoprofeno sobre dexketoprofeno (-10,4) y tramadol (-8,3), con una diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0,0001$ .

#### Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con tramadol/dexketoprofeno en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del dolor agudo moderado o grave (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La administración concomitante de dexketoprofeno y tramadol no tiene efectos en los parámetros farmacocinéticos de cualquiera de los dos componentes en sujetos sanos.

En adultos sanos las concentraciones plasmáticas máximas de dexketoprofeno y tramadol se alcanzan en

aproximadamente 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos) y en 1,6 a 2 horas, respectivamente.

### Dexketoprofeno

#### Absorción

Después de la administración oral de dexketoprofeno en humanos, la Cmax se alcanza a los 30 minutos (rango de 15 a 60 minutos).

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo, la Cmax del dexketoprofeno se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t<sub>max</sub>).

#### Distribución

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación de dexketoprofeno son 0,35 y 1,65 horas, respectivamente. Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99 %), su volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/kg. En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que el AUC tras la última administración no difiere de la obtenida a dosis única, indicando por lo tanto que no se produce acumulación del fármaco.

#### Biotransformación y eliminación

Tras la administración de dexketoprofeno, en orina sólo se obtiene el enantiómero S (+), demostrando que no se produce conversión al enantiómero R- (-) en humanos.

La principal vía de eliminación para el dexketoprofeno es la glucuronoconjugación seguida de excreción renal.

### Tramadol

#### Absorción

Tras la administración oral, se absorbe más del 90% de tramadol. El valor medio de biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 70%, independientemente de la ingesta concomitante de comida.

La diferencia entre el tramadol absorbido y no metabolizado disponible es probablemente debido a un bajo efecto de primer paso. El efecto de primer paso máximo tras la administración oral es de un 30%.

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

Después de la administración de una dosis oral única de tramadol 100 mg en forma de cápsulas o comprimidos a voluntarios jóvenes sanos, las concentraciones plasmáticas fueron detectables dentro de aproximadamente 15 a 45 minutos, con un valor medio de Cmax de 280 a 208 mcg/L y de T<sub>max</sub> de 1,6 a 2 horas.

#### Distribución

Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas del principio activo y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1 % y 0,02 % respectivamente de la dosis administrada).

#### Metabolismo o Biotransformación

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante N-desmetilación y O-

desmetilación, así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es de 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media  $t_{1/2B}$  (6 voluntarios sanos) es de 7,9 h (intervalos 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

### Eliminación

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación  $t_{1/2B}$  es aproximadamente 6h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada es del 90% de la radioactividad total de la dosis administrada. En caso de insuficiencia renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es de  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) y  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol), y en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron  $11 \pm 3,2$  h y  $16,9 \pm 3$ , y en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

### Linealidad/ No linealidad

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente, sin embargo, puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### Combinación tramadol hidrocloruro-dexketoprofeno

Según los estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas, los datos preclínicos con la combinación no muestran riesgos especiales para humanos.

La combinación de dexketoprofeno y tramadol no tuvo efecto significativo sobre el sistema cardiovascular según lo evaluado en los test *in vivo* e *in vitro*. Se observó un efecto sobre el tránsito gastrointestinal menor con la combinación en comparación con tramadol solo.

En un estudio de toxicidad crónica en ratas de 13 semanas, se observó un NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) de 6 mg/kg/día para dexketoprofeno y 36 mg/kg/día para tramadol (a las dosis más altas probadas), cuando se administran tanto individualmente como en combinación (correspondiendo a exposiciones basadas en AUC a las dosis únicas del NOAEL de 25.10 veces y 1.38 veces la exposición humana a dexketoprofeno y tramadol, respectivamente, a una única dosis clínica de 25 mg de dexketoprofeno y 75 mg de tramadol).

No se observaron nuevas toxicidades a diferencia de lo anteriormente descrito para dexketoprofeno o tramadol.

### Dexketoprofeno

Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad en la reproducción e inmunofarmacología, no mostraron riesgos especiales en humanos. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un NOAEL (No Observed Adverse

Effect Levels) de 3 mg/kg/día. A dosis altas, el efecto adverso más observado fue erosiones gastrointestinales y úlceras que se desarrollaron de manera dosis-dependiente.

### Tramadol

En exploraciones hematológicas, clínico-químicas e histológicas de la administración oral y parenteral repetida de tramadol en ratas y perros durante 6 a 26 semanas y la administración oral en perros durante 12 meses, no mostraron evidencias de ningún cambio relacionado con las sustancias. Sólo se produjeron manifestaciones del sistema nervioso central tras dosis altas, considerablemente por encima del rango terapéutico: inquietud, salivación, convulsiones y reducción de ganancia de peso. Ratas y perros toleraron dosis orales de 20 mg/kg y 10 mg/kg del peso corporal, respectivamente. Los perros toleraron dosis rectales de 20 mg/kg del peso corporal sin ninguna reacción.

En ratas, dosis de tramadol de más de 50 mg/kg/día causaron efectos tóxicos en las presas y aumentó la mortalidad neonatal. El retraso en el desarrollo producido en las crías se manifestó en forma de trastornos de osificación y el retraso en la abertura vaginal y los ojos. La fertilidad masculina no se vio afectada. Después de dosis más altas (a más de 50 mg/kg/día) las hembras mostraron una tasa de embarazo reducida. En conejos hubo efectos tóxicos en las presas de más de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en la descendencia.

En algunos sistemas de estudio in vitro no hubo evidencia de efectos mutagénicos. Los estudios in vivo no mostraron tales efectos.

De acuerdo con los conocimientos adquiridos hasta el momento, tramadol puede ser clasificado como no mutagénico.

Se han realizado estudios en ratas y ratones sobre el potencial tumorigénico de tramadol hidrocloruro. El estudio en ratas no mostró evidencia de aumento en la incidencia de tumores relacionados con las sustancias. En el estudio en ratones se produjo un aumento de la incidencia de adenomas de células hepáticas en animales machos (un estudio dosis-dependiente, aumento no significativo de más de 15 mg/kg) y un aumento en los tumores pulmonares en las hembras de todos los grupos de dosis (significativas, pero no dosis-dependientes).

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Celulosa microcristalina;

Hidroxipropilcelulosa

Croscarmelosa sódica;

Sílice coloidal anhidra.

Fumarato de estearilo y sodio

*Recubrimiento:*

Opadry II blanco 85F18422 compuesto por:

Alcohol polivinílico;

Dióxido de titanio;

Macrogol;

Talco.

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

- Blister de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC : 24 meses
- Blister de Aluminio/PVC-PVDC (250-120)(Blanco): 18 meses

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

- Blister de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC : Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- Blister de Aluminio/PVC-PVDC (250-120)(Blanco): Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

Los comprimidos recubiertos con película se presentan en blíster, en dos materiales alternativos:

- Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC
- Aluminio/PVC-PVDC (250-120) (Blanco)

Tramadol/ Dexketoprofeno Normon: envases de 20 comprimidos recubiertos con película.

## **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**

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos - Madrid (ESPAÑA)

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

90.558

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2025

Fecha de la última renovación:

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

Diciembre 2025