

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

TRAMINOFENOL
TABLETAS RECUBIERTAS

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

Tramadol Clorhidrato 37.5 mg

Paracetamol 325 mg

Excipientes c.s.

3. INFORMACION CLINICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Traminofenol está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado o intenso.

El uso de Traminofenol debe reservarse a pacientes con dolor moderado o intenso en los que considere se requieran una combinación de tramadol y paracetamol (ver sección 4.1)

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

Posología

Adultos y adolescente (mayores de 12 años)

El uso de Traminofenol debe reservarse a pacientes con dolor moderado o intenso en los que se considere se requiere una combinación de tramadol y paracetamol. La dosis debe ajustarse individualmente en función de la intensidad del dolor y la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe seleccionar generalmente la dosis más baja para la analgesia. Se recomienda una dosis inicial de dos Tabletas. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales, pero no deben superarse las 8 tabletas al día.

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

Traminofenol no debe tomarse en ningún caso durante un tiempo superior a lo estrictamente necesario (ver sección 3.4).

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

Población Pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada, hasta 75 años, sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada, mayores de 75 años, puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de tramadol está retrasada. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente. No se debe utilizar Tramínofenol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 3.3).

3.3 CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 5.1).

-Niños menores de 12 años

-Tratamiento postoperatorio en niños menores de 18 años de edad después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía.

-Intoxicación alcohólica aguda, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos. Tramínofenol no debe administrarse a pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o en las dos semanas siguientes a la interrupción de dicho tratamiento (ver sección 3.5.).

-Insuficiencia hepática grave.

Epilepsia no controlada mediante tratamiento (ver sección 3.4).

-Tramadol puede causar somnolencia o mareo, lo que puede verse aumentado por el alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. Si se produce, el paciente no debe conducir o utilizar maquinaria.

-Tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

- Se han encontrado tramadol y sus metabolitos en pequeñas cantidades en la leche materna. Un lactante puede ingerir aproximadamente 0.1% de la dosis administrada a la madre, por lo cual no debe ser ingerido durante la lactancia.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias

-En adultos y adolescentes mayores de 12 años no se debe superar la dosis máxima de 8 Tabletas de Tramínofenol. Para evitar la sobredosis, se debe aconsejar a los pacientes que no superen la dosis recomendada y que no tomen otros medicamentos que contengan paracetamol (incluidos los medicamentos vendidos sin prescripción médica) o tramadol sin consultarlo con un médico.

-En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.), no se recomienda Tramínofenol.

-En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe utilizarse Tramínofenol (ver sección 3.3). El riesgo de sobredosis de paracetamol es mayor en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica.

En caso de insuficiencia hepática moderada, debe estudiarse atentamente la prolongación del intervalo de administración.

-Tramínofenol no se recomienda en caso de insuficiencia respiratoria grave.

-El tramadol no está indicado como terapia de sustitución en pacientes dependientes de opioides.

Aunque es un agonista opioide, el tramadol no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina.

-Se han observado convulsiones en pacientes predispuestos que estaban recibiendo

tratamiento con tramadol y/o estaban siendo tratados con fármacos que pueden reducir el umbral de convulsión, en particular, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados mediante un tratamiento o aquellos susceptibles de convulsiones no deben ser tratados con Traminofenol a menos que ello sea absolutamente necesario. Se han observado convulsiones en pacientes que estaban recibiendo tramadol a las dosis recomendadas. El riesgo puede aumentar cuando la dosis de tramadol supera el límite máximo de la dosis recomendada correspondiente.

Precauciones

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir tramadol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 3.5).

Puede aparecer tolerancia física y psicológica, incluso a dosis terapéuticas, especialmente después del uso a largo plazo. La necesidad clínica para el tratamiento analgésico debe revisarse de modo regular (ver 3.2). En pacientes dependientes de opioides con historial de abuso o dependencia, el tratamiento sólo debe ser para un periodo corto o bajo supervisión médica.

Traminofenol debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneal, pacientes propensos a convulsiones, pacientes con trastornos de las vías biliares, pacientes en estado de shock, pacientes con alteración del estado de consciencia por motivos desconocidos, pacientes con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria o aquellos con elevación de la presión intracraneal. En algunos pacientes, la sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática.

A dosis terapéuticas el tramadol puede causar síntomas de abstinencia. Se han notificado casos raros de dependencia y abuso (ver sección 3.8).

Pueden producirse reacciones de abstinencia similares a las ocurridas durante la abstinencia de opioides a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 3.8).

Cuando un paciente ya no necesita terapia con tramadol, puede ser recomendable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

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

En la post-comercialización se han recibido reportes de muertes relacionadas con tramadol en pacientes con historia de comportamiento suicida, trastornos emocionales o abuso de sustancias.

Riesgo de síndrome serotoninérgico: se puede producir desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con el uso de los productos que contienen tramadol, en particular con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina

y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), y triptanos, con fármacos que alteren el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO), y con fármacos que alteren el metabolismo de tramadol (inhibidores de la CYP2D6 y CYP3A4). Esto puede ocurrir dentro de la dosis recomendada. El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómitos, diarrea).

Puede haber abuso de tramadol, caracterizado por el uso indebido con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas; por lo cual los pacientes requieren un monitoreo cuidadoso.

Debe ser prescrito con precaución en pacientes que sufren de trastornos emocionales o depresión, que utilizan tranquilizantes o antidepresivos, en aquellos que consumen alcohol en exceso, ya que estos potencian el efecto depresor del SNC, depresión respiratoria y muerte. Así también, estas consecuencias se presentan debido a la sobredosis.

Se recomienda a los profesionales de salud: No prescribir tramadol a pacientes con tendencia suicida o propensos a la adicción. Así también, advertir a los pacientes de no exceder la dosis recomendada debido a que hacerlo puede llevar a depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria y muerte.

Insuficiencia suprarrenal

Se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más a menudo después de su uso mayor a un mes. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir signos y síntomas no específicos como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, se debe confirmar con pruebas diagnósticas lo antes posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, tratar con dosis de reposición fisiológicas de corticosteroides. Retirar el tratamiento opiáceo del paciente para que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticosteroides hasta que la función suprarrenal se normalice. Pueden probarse otros opiáceos, ya que en algunos casos se informó del uso de un opiáceo diferente sin recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como el más probable de estar asociado con insuficiencia suprarrenal.

Riesgos derivados del uso concomitante con benzodiazepinas u otros depresores del SNC:

El uso concomitante de Tramadol con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes e hipnóticos no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos y alcohol), puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para su uso en pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento sean inadecuadas. Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el medicamento, en comparación con el uso de analgésicos opioides solos. Debido a las propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros medicamentos depresores del SNC con analgésicos opiáceos.

Si se toma la decisión de prescribir una benzodiazepina u otro depresor del SNC de forma concomitante con un analgésico opiáceo, prescribir las dosis efectivas más bajas y las

duraciones mínimas de uso concomitante. En los pacientes que ya reciben un analgésico opiáceo, prescribir una dosis inicial más baja de benzodiacepina u otro depresor del SNC que la indicada en ausencia de un opiáceo, y valorar basándose en la respuesta clínica. Si se inicia un analgésico opioide en un paciente que ya está tomando una benzodiacepina u otro depresor del SNC, prescribir una dosis inicial más baja del analgésico opioide y valorar basándose en la respuesta clínica. Seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Asesorar tanto a los pacientes como a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se usa tramínofenol con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas). Aconseje a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria pesada hasta que los efectos del uso concomitante con benzodiacepina u otro depresor del SNC, se hayan determinado. Examine a los pacientes en busca de un riesgo de trastornos por uso de sustancias, incluyendo abuso y uso indebido de opiáceos, y advierta sobre el riesgo de sobredosis y muerte asociados con el uso de otros depresores del SNC, incluyendo alcohol y drogas ilícitas.

Metabolismo ultrarrápido de tramadol y otros factores de riesgo para la depresión respiratoria que amenazan la vida en niños:

Se han reportado casos de depresión respiratoria que amenazaron la vida y otros que ocasionaron la muerte, en niños que recibieron tramadol. El tramadol y la codeína están sujetos a una variabilidad en el metabolismo basada en el genotipo CYP2D6, que puede conducir a una mayor exposición a un metabolito activo. Según los informes posteriores a la comercialización con tramadol o con codeína, los niños menores de 12 años pueden ser más susceptibles a los efectos depresores respiratorios del tramadol. Además, los niños con apnea obstructiva del sueño que son tratados con opioides para el dolor post amigdalectomía y/o adenoidectomía, pueden ser particularmente sensibles a su efecto depresivo respiratorio. Debido al riesgo de muerte y depresión respiratoria potencialmente mortal:

Tramínofenol está contraindicado para todos los niños menores de 12 años.

Tramínofenol está contraindicado para el manejo postoperatorio en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía.

Evite el uso de Tramínofenol en adolescentes de 12 a 18 años de edad que tengan otros factores de riesgo que puedan aumentar su sensibilidad a los efectos depresores respiratorios del tramadol a menos que los beneficios superen los riesgos. Los factores de riesgo incluyen afecciones asociadas con la hipoventilación, como el estado postoperatorio, apnea obstructiva del sueño, obesidad, enfermedad pulmonar grave, enfermedad neuromuscular y el uso concomitante de otros medicamentos que causan la depresión respiratoria.

Al igual que con los adultos, al prescribir opioides para adolescentes, los profesionales de la salud deben elegir la dosis efectiva más baja por el período más breve e informar a los pacientes y cuidadores acerca de estos riesgos y los signos de sobredosis de opioides.

Madres que se encuentran dando de lactar:

Tramadol está sujeto al mismo metabolismo polimórfico que la codeína, por lo que los metabolizadores ultrarrápidos de los sustratos de CYP2D6 están potencialmente expuestos a niveles de O-desmetil-tramadol (M1) que ponen en peligro la vida. Se informó al menos una muerte de un lactante que estuvo expuesto a altos niveles de morfina en la leche materna porque la madre era metabolizadora ultrarrápida de codeína. Un bebé que es amamantado por una madre metabolizadora ultrarrápida que toma Tramínofenol podría estar potencialmente expuesto a altos niveles de M1 y experimentar depresión respiratoria potencialmente mortal. Por este motivo, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Tramínofenol.

Variabilidad genética CYP2D6: metabolizador ultrarrápido:

Algunos individuos pueden ser metabolizadores ultrarrápidos debido a un genotipo específico de CYP2D6 (las duplicaciones de genes se indican como *1/*1xN o *1/*2xN). La prevalencia de este fenotipo CYP2D6 varía ampliamente y se ha estimado en 1 a 10% para las personas de raza blanca (europeos, norteamericanos), 3 a 4% para las personas de raza negra (afroamericanos), 1 a 2% para las personas asiáticas orientales (chinos, japoneses, coreanos), y puede ser superior al 10% en ciertos grupos raciales/étnicos (es decir, en Oceanía, África del Norte, Oriente Medio, judíos Ashkenazi y puertorriqueños). Estas personas convierten el tramadol en su metabolito activo, O-desmetiltramadol (M1), más rápida y completamente que otras personas. Esta rápida conversión resulta en niveles séricos de M1 más altos de lo esperado. Incluso en regímenes de dosificación etiquetados, las personas que son metabolizadores ultrarrápidos pueden tener depresión respiratoria mortal o potencialmente mortal, o experimentar signos de sobredosis (como somnolencia extrema, confusión o respiración superficial). Por lo tanto, las personas que son metabolizadores ultrarrápidos no deben usar Traminofenol.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia:

Resumen de riesgos:

Traminofenol no se recomienda para medicación obstétrica preoperatoria o para analgesia posterior al parto en madres lactantes debido a que su seguridad en bebés y recién nacidos no ha sido estudiada. El tramadol y su metabolito, O-desmetiltramadol (M1), están presentes en la leche humana. No hay información sobre los efectos del medicamento en el lactante amamantado ni sobre los efectos del medicamento en la producción de leche. El metabolito M1 es más potente que el tramadol en la unión del receptor opioide mu. Los estudios publicados han informado de tramadol y M1 en calostro con la administración de tramadol a madres lactantes en el período postparto temprano. Las mujeres que son metabolizadores ultrarrápidos de tramadol pueden tener niveles séricos de M1 más altos de lo esperado, lo que podría llevar a niveles más altos de M1 en la leche materna que pueden ser peligrosos en sus bebés amamantados. En mujeres con metabolismo normal de tramadol, la cantidad de tramadol secretada en la leche materna es baja y depende de la dosis. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, incluido el exceso de sedación y la depresión respiratoria en un bebé amamantado, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Traminofenol.

Consideraciones clínicas:

Si los bebés están expuestos a Traminofenol a través de la leche materna, deben ser monitoreados para detectar sedación excesiva y depresión respiratoria. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir en lactantes amamantados cuando se detiene la administración materna de un analgésico opioide, o cuando se detiene la lactancia.

Datos:

Después de una dosis única intravenosa de 100 mg de tramadol, la excreción acumulada en la leche materna dentro de las 16 horas posteriores a la dosis fue de 100 mcg de tramadol (0,1 % de la dosis materna) y 27 mcg de M1.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Traminofenol en pacientes pediátricos.

Se ha producido depresión respiratoria que ponen en peligro la vida y en algunos casos causó

la muerte en niños que recibieron tramadol. En algunos de los casos reportados, estos eventos se realizaron después de una amigdalectomía y/o una adenoidectomía, y uno de los niños tenía evidencia de ser un metabolizador ultrarrápido de tramadol (es decir, varias copias del gen para el citocromo P450 isoenzima 206). Los niños con apnea del sueño pueden ser particularmente sensibles a los efectos depresores respiratorios del tramadol.

Debido al riesgo de muerte y depresión respiratoria potencialmente mortal:

Traminofenol está contraindicado para todos los niños menores de 12 años.

Traminofenol está contraindicado para el manejo postoperatorio en pacientes pediátricos menores de 18 años después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía.

Evite el uso de Traminofenol en adolescentes de 12 a 18 años de edad que tengan otros factores de riesgo que puedan aumentar su sensibilidad a los efectos depresores respiratorios del tramadol, a menos que los beneficios superen los riesgos. Los factores de riesgo incluyen afecciones asociadas con la hipoventilación, como el estado postoperatorio, apnea obstructiva del sueño, obesidad, enfermedad pulmonar grave, enfermedad neuromuscular y uso concomitante de otros medicamentos que causan depresión respiratoria.

Información importante sobre el uso en pacientes pediátricos:

No administre Traminofenol a un niño menor de 12 años de edad.

No administre Traminofenol a un niño menor de 18 años de edad después de la cirugía para extirpar las amígdalas y/o adenoides.

Evite administrar Traminofenol a niños entre 12 y 18 años de edad que tengan factores de riesgo para problemas respiratorios, como apnea obstructiva del sueño, obesidad o problemas pulmonares subyacentes.

- Infórmele a su médico si usted está:

Dando de lactar: No se recomienda el uso de Traminofenol, ya que puede dañar al bebé.

Metabolismo del CYPD6

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> 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 post operatorio 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>.

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

3.5 INTERACCIONES 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 por efecto de bloqueo competitivo en los receptores, con el riesgo de aparición del síndrome de abstinencia.

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

-El tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de los inhibidores selectivos

de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral de crisis (como bupropión, mirtazapina, tetrahydrocannabinol) para producir convulsiones.

-El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO (ver sección 3.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden producir toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa uno de los siguientes efectos:

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

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

-*Otros derivados opioides* (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución), barbitúricos y benzodiazepinas: aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en caso de sobredosis.

-*Otros depresores del sistema nervioso central*, como otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusivos y tratamientos de sustitución), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolepticos, fármacos antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofén. Estos fármacos pueden agravar la depresión central. El efecto sobre el estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

-Se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante con Traminofenol y derivados cumarínicos (por ej. warfarina) debido a informes de incremento del INR con hemorragia mayor y equimosis en algunos pacientes.

-El uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 3.4).

-*Otros medicamentos que, según se sabe, inhiben el CYP3A4*, como el ketoconazol y la eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol (N-desmetilación) y, probablemente, el metabolismo del metabolito O-desmetilado activo. Aún no se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.

-En un número limitado de estudios, el uso del antiemético antagonista de los receptores 5-HT₃ *ondansetrón* en el periodo preoperatorio y posoperatorio aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

-Benzodiazepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de benzodiazepinas u otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol y otros sedantes e hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos y otros opioides, aumenta el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para su uso en pacientes para los que las opciones alternativas de tratamiento sean inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Seguir de cerca a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

-Medicamentos serotoninérgicos:

El uso concomitante de opioides con otros medicamentos que afectan al sistema neurotransmisor serotoninérgico, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de

serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepressivos tricíclicos, triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que afectan al sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (aquellos destinados a tratar trastornos psiquiátricos y también otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso); ha dado como resultado el síndrome serotoninérgico.

Si se justifica el uso concomitante, observe cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Suspenda traminofofenol si se sospecha síndrome de serotonina.

3.6 ADMINISTRACION DURANTE EL EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

Traminofofenol es una combinación fija de principios activos que incluye tramadol y no debe utilizarse durante el embarazo.

Datos relativos a paracetamol

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

Datos relativos a tramadol

El tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes del parto o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En neonatos puede producir alteraciones del ritmo respiratorio que normalmente no son relevantes desde el punto de vista clínico. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

Lactancia

Dado que Traminofofenol es una combinación fija de principios activos que incluyen tramadol, no se debe tomar más de una vez durante la lactancia o alternativamente, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tramadol.

Datos relativos a paracetamol

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

Datos relativos a Tramadol

Aproximadamente el 0,1% de la dosis maternal de tramadol se excreta por la leche materna. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosificación oral diaria materna hasta 400 mg, esto corresponde a una cantidad principal de tramadol ingerida por el recién nacido del 3 % de la dosis ajustada al peso materno. Por esta razón no se debe usar tramadol durante la lactancia o alternativamente, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tramadol. La interrupción de la lactancia no es necesaria generalmente tras una dosis única de tramadol.

Fertilidad

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

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

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Traminofofenol presenta una influencia grave sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Traminofofenol puede causar somnolencia o mareo, que pueden verse potenciados por el alcohol u otros depresores del SNC. Si resulta afectado, el paciente no debe conducir ni utilizar máquinas.

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, tras un cambio de formulación 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 Traminofofenol tabletas recubiertas, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

Frecuencia de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas:

	Muy frecuentes	frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	confusión, alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, nerviosismo, euforia), trastornos del sueño	depresión, alucinaciones, pesadillas, amnesia	dependencia farmacológica		abuso*	

Trastornos del sistema nervioso	mareo, somnolencia	cefalea, temblores	contracciones musculares involuntarias, parestesia	ataxia, convulsiones, síncope		
Trastornos oculares				visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto			tinnitus			
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia, arritmia			
Trastornos vasculares			Hipertensión, sofocos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea			
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos, estreñimiento, boca seca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia	disfagia, Melena.			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		sudoración, prurito	reacciones cutáneas (p.ejemplo, erupción cutánea, urticaria)			
Trastornos renales y urinarios			albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			escalofríos, dolor torácico.			
Pruebas complementarias			Aumento de transaminasas			

*Descrito en estudios de supervivencia post-comercialización

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

Tramadol

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

Tras la retirada repentina de tramadol se han observado muy raramente los siguientes síntomas: ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas poco comunes del sistema nervioso central.

Paracetamol

- Las reacciones adversas del paracetamol son raras, pero puede producirse hipersensibilidad, incluida erupción cutánea. Se han referido alteraciones del recuento sanguíneo, incluida trombocitopenia y agranulocitosis, aunque éstas no estaban asociadas necesariamente de forma causal con el paracetamol.
- Diversos casos han sugerido que el paracetamol puede causar hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos similares a la warfarina. En otros estudios no hubo variaciones en el tiempo de protrombina.
- Se han descrito casos muy raros de reacciones cutáneas graves. **Riesgo de reacciones adversas serias en la piel como dermatitis alérgica, erupción, prurito, urticaria, edema, Stevens-Jhonson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantémica generalizada aguda.**

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. Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se encuentre descrita en este inserto.

Experiencia post-marketing

Síndrome serotoninérgico, insuficiencia suprarrenal.

Deficiencia de andrógenos: El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, lo que conduce a la deficiencia de andrógenos que puede manifestarse como disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Se desconoce el papel causal de los opioides en el síndrome clínico del hipogonadismo debido a que los

diversos factores médicos, físicos, de estilo de vida y psicológicos desencadenantes del estrés que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal no han sido adecuadamente controlados en los estudios realizados hasta la fecha. Los pacientes que presenten síntomas de deficiencia de andrógenos deben someterse a una evaluación de laboratorio.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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

Síntomas de sobredosis de tramadol

En principio, en la intoxicación con tramadol cabe esperar síntomas similares a los de otros analgésicos (opioides) de acción central. Estos incluyen, en particular, miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos del conocimiento, incluido coma, convulsiones y depresión respiratoria, que puede causar parada respiratoria.

Síntomas de sobredosis de paracetamol

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

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

Tratamiento de urgencia

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

Es esencial el tratamiento inmediato de la sobredosis de paracetamol. Incluso en ausencia de síntomas iniciales significativos, los pacientes deben ser enviados urgentemente a un hospital

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

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

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, opioides en combinación con otros analgésicos no-opioides; tramadol y paracetamol, combinaciones, código ATC: N02A J13.

Analgésicos

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

Mecanismo de acción

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

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

4.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Después de una dosis oral única de una tableta recubierta de Tramadol (37,5 mg + 325 mg), se alcanza una concentración plasmática máxima de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 μ g/ml (paracetamol), respectivamente, al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (paracetamol). La semivida media de eliminación $t_{1/2}$ es de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y de 2,5 h (paracetamol).

En los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos, tras la administración oral única y repetida de Tramadol no se observaron variaciones significativas de los parámetros

cinéticos obtenidos por cada uno de los ingredientes activos en comparación con los parámetros de los ingredientes activos utilizados solos.

Absorción

Tramadol racémico se absorbe rápidamente y casi por completo tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg se sitúa en torno al 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta hasta aproximadamente el 90%. Tras la administración de Traminofenol, la absorción oral del paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar principalmente en el intestino delgado. La concentración plasmática máxima de paracetamol se alcanza al cabo de 1 hora y no resulta modificada por la administración concomitante de tramadol.

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

Distribución

Tramadol presenta una alta afinidad con los tejidos ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Su unión con las proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.

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

Metabolismo

Tramadol se metaboliza ampliamente tras su administración oral. Aproximadamente el 30% de la dosis se excreta inalterada en la orina, mientras que el 60% de la dosis se excreta en forma de metabolitos.

Tramadol es metabolizado por O-desmetilación (catalizado por la enzima CYP2D6) en el metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) en el metabolito M2. M1 es metabolizado nuevamente por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es de 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el fármaco original. La concentración plasmática de M1 es varias veces inferior a la del tramadol y es improbable que el efecto clínico varíe con una dosis múltiple.

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

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones.

La semivida de eliminación de paracetamol es de 2 a 3 horas en adultos, más breve en niños y ligeramente más larga en neonatos y pacientes cirróticos.

Paracetamol es excretado principalmente por la formación dependiente de la dosis de derivados glucuroconjugados y sulfoconjugados. Menos del 9% de paracetamol se excreta inalterado en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la semivida de ambos compuestos.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

No se han llevado a cabo estudios preclínicos específicos con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos cancerígenos o mutagénicos o sus efectos en la fertilidad.

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

Se ha demostrado que la combinación de tramadol/paracetamol es embriotóxica y fetotóxica en ratas a una dosis tóxica para la madre (50/434 mg/kg de tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en el ser humano. No se ha observado ningún efecto teratógeno a esta dosis. La toxicidad para el embrión y el feto dio lugar a una disminución del peso fetal y un aumento de las costillas supernumerarias. Dosis inferiores, causantes de efectos tóxicos maternos menos graves (10/87 y 5/217 mg/kg de tramadol/paracetamol) no tuvieron efectos tóxicos en el embrión ni en el feto.

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

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

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

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

Los estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de origen tumoral relevantes a dosis no hepatotóxicas de paracetamol. Los estudios en animales y la amplia experiencia en el ser humano no han demostrado datos de toxicidad reproductiva.

5 DATOS FARMACEUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, talco, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido férrico monohidratado, óxido de hierro rojo, alcohol etílico, agua purificada.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se ha reportado.

5.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN.

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6 REFERENCIA

AEMPS - España

12/2018

TAD PHARMA GMBH.

RD N°9379-2018 del 18/12/2018

7 REVISIÓN LOCAL

Versión 1 Agosto /2019

SA-FT v08 (Agost 19)