



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

TRAMADOL / PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

2. VIA DE ADMINISTRACIÓN

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Opioides

Código ATC: N02AX.52

3.1. Farmacodinamia

Tramadol

El tramadol es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Aunque no se conoce con exactitud su modo de acción, la evidencia experimental sugiere que actúa como agonista selectivo del receptor opioide μ (μ) y se ha observado además una actividad inhibitoria de la recaptación de norepinefrina y serotonina que parece contribuir como mecanismo complementario al efecto analgésico global.

Paracetamol

El paracetamol es un agente *p*-aminofenol derivado con actividad analgésica y antipirética. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo de su acción analgésica, se cree que aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) mediante la inactivación de ciclooxigenasas y, en menor grado, estimulando la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas procedentes de la periferia a la médula espinal. Se ha sugerido también la inhibición de la síntesis o de la acción de sustancias que sensibilizan a los nociceptores a los estímulos mecánicos o químicos. La acción antipirética, por su parte, se postula que podría ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el centro termorregulador hipotalámico.

A diferencia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el paracetamol no inhibe significativamente las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, por lo cual carece de actividad antiinflamatoria. Tampoco afecta la agregación plaquetaria.





3.2. Farmacocinética

Tramadol

Tras su administración oral el tramadol se absorbe en aproximadamente un 75% en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones plasmáticas pico en 1-1.5 horas y un efecto analgésico apreciable a los 60 minutos que se hace máximo en 2-4 horas y persiste hasta por 6 horas. Los alimentos no afectan de manera importante su biodisponibilidad.

Exhibe un volumen de distribución de 2.6-2.9 L/kg y una unión a proteínas plasmáticas de 20%. Se excreta en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Se metaboliza en el hígado vía citocromo P450 por N-desmetilación (mediada por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6), O-desmetilación (mediada por CYP2D6) y glucuronidación o sulfatación, dando lugar a diversos productos (al menos 11) de los cuales uno, el metabolito O-desmetilado (M1), presenta una actividad farmacológica superior a la del tramadol (6 veces más potente como analgésico y 200 veces más afín al receptor μ). Los demás metabolitos son inactivos.

Su excreción es casi exclusivamente renal; un 30% de la dosis como tramadol inalterado y un 60% como metabolitos. Su vida media de eliminación terminal es de 5.6-6.7 horas y de 6.7-7 horas la de su metabolito activo (M1). En ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática dichos valores se incrementan en forma considerable.

Paracetamol

Luego de su administración oral el paracetamol se absorbe rápido y casi completamente en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones séricas pico en 10-60 minutos y un efecto analgésico apreciable a la 30-60 minutos que se hace máximo a los 60-90 minutos y persiste por 4 horas. Los alimentos no modifican su biodisponibilidad.

Se distribuye ampliamente en el organismo (excepto al tejido adiposo) y se une a proteínas plasmáticas en un 10-25%. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

Se metaboliza en un 80-85% en el hígado mediante glucuronidación y (en menor grado) sulfatación, dando lugar a conjugados inactivos que se eliminan por la orina, junto a menos de un 9% de paracetamol inalterado. Una pequeña fracción (<4%) es oxidada vía citocromo P-450 y convertida en un producto intermedio (N-acetil-*p*-benzoquinoneimina) potencialmente hepatotóxico, el cual





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

es rápidamente metabolizado mediante reacción con glutatión y transformado en derivados inactivos que se excretan también por vía renal. Sin embargo, en casos de sobredosificación o uso por tiempo prolongado, el paracetamol podría agotar el glutatión disponible y, por ello, reducirse la capacidad de inactivación del metabolito hepatotóxico.

Su vida media de eliminación es de 1-3 horas y se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Tramadol

El tramadol resultó negativo en los ensayos de mutación reversa bacteriana en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, de aberración cromosómica en células de hamster chino, de células de linfoma de ratón (en ausencia de activación metabólica), de letales dominantes en ratón y de micronúcleos de médula ósea en ratón y hámster chino. Sin embargo, en presencia de activación metabólica produjo resultados positivos en los ensayos de linfoma de ratón y de micronúcleos en rata,

Un estudio de carcinogenicidad en ratones expuestos por aproximadamente 2 años a dosis orales diarias de tramadol equivalentes a 0.5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) mostró una incidencia ligera pero significativa de tumores hepáticos y pulmonares, particularmente en los animales de mayor edad. Sin embargo, no se notó tumorigenicidad en ratones heterocigotos p53(+/-) expuestos por 26 semanas, ni en ratas por 2 años, a dosis de 2 y hasta 3.2 veces, respectivamente, la DMRH.

Los estudios de reproducción revelaron letalidad embrio-fetal, peso fetal reducido, osificación retardada y aumento de las costillas supernumerarias en ratas y ratones con dosis orales de tramadol equivalentes a 2 veces la DMRH y en conejos con dosis 15 veces la DMRH. Adicionalmente, se observó reducción del peso neonatal y del número de crías nacidas vivas en ratas con dosis 1.6 y 2.6 veces, respectivamente, la DMRH. No hubo evidencias de teratogenicidad.

No se registraron trastornos de fertilidad en ratas de ambos sexos con dosis de 1.6 veces la DMRH.

Paracetamol

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico con dosis no hepatotóxicas de paracetamol mostraron resultados negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas. En los ensayos de





reproducción no hubo evidencias de teratogénesis ni fetotoxicidad. Los efectos sobre la fertilidad no fueron evaluados.

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada a severa.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis usual

Se recomienda dosificación individualizada acorde con las necesidades particulares de cada paciente, procurando siempre el uso de la dosis eficaz más baja posible y por el menor período de tiempo que la situación permita.

Para presentaciones de Tramadol 37.5 mg / Paracetamol 325 mg en tabletas o comprimidos recubiertos:

- Adultos: 1 a 2 tabletas o comprimidos cada 6 a 8 horas, según necesidad.

5.2. Dosis máxima diaria

8 tabletas o comprimidos en 24 horas, equivalentes a tramadol 300 mg/día y paracetamol 2.600 mg/día.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. En pacientes con depuración de creatinina de 10-30 mL/min se recomienda no exceder de 2 tabletas cada 12 horas. En pacientes con depuración menor de 10 mL/min el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia leve a moderada se recomienda usar con precaución extrema y empleando la dosis eficaz más baja posible. Se puede considerar también prolongar los intervalos de dosificación. En pacientes con disfunción severa el uso está contraindicado.

Ancianos: Se recomienda iniciar con la dosis eficaz más baja posible y ajustarla gradualmente conforme a la necesidad y tolerancia individual de cada paciente. Se puede considerar también prolongar los intervalos de dosificación.





5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Con tramadol

Trastornos gastrointestinales

- Muy frecuentes: Náuseas.
- Frecuentes: Vómito; constipación; boca seca.
- Poco frecuentes: Dolor abdominal; dispepsia; flatulencia; diarrea.

Trastornos hepato-biliares

- Muy raras: Elevación de las enzimas hepáticas; trastornos funcionales.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Raras: Pérdida del apetito; pérdida de peso.
- Frecuencia no conocida: Hiperglicemia.

Trastornos renales y urinarios

- Raras: Disuria; retención urinaria; infección del tracto urinario.

Trastornos cardiovasculares

- Poco frecuentes: Presión arterial elevada; edema periférico; palpitaciones; taquicardia; hipotensión postural; colapso cardiovascular.
- Raras: Bradicardia.
- Muy raras: Rubor facial.

Trastornos del sistema nervioso

- Muy frecuentes: Mareo.
- Frecuentes: Cefalea; somnolencia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Raras: Confusión; agitación; ansiedad; nerviosismo; euforia; disforia; apatía; hiperactividad; hipoestesia; labilidad emocional; depresión; pensamientos anormales; despersonalización; trastornos del sueño; pesadillas; insomnio; trastornos cognitivos; trastornos de coordinación; trastornos de percepción; parestesias; dificultad de atención; síncope; temblor; movimientos involuntarios (tics); convulsiones; dependencia; síndrome de abstinencia.
- Frecuencia no conocida: Disartria; delirio.

Trastornos respiratorios

- Raras: Disnea; depresión respiratoria; infecciones del tracto respiratorio alto.

Trastornos músculo-esqueléticos

- Poco frecuentes: Artralgia; mialgia; dolor de espalda; espasmos musculares.
- Raras: Debilidad muscular; calambres.

Trastornos del oído y laberinto

- Muy raras: Vértigo; tinitus.

Trastornos oculares

- Raras: Miosis; visión borrosa; midriasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: Sudoración.
- Poco frecuentes: Erupción; prurito; urticaria.

Trastornos del sistema inmunológico

- Raras: Reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, disnea, sibilancias, angioedema); anafilaxia.

Trastornos generales

- Frecuentes: Astenia; fatiga.
- Poco frecuentes: Malestar general; pirexia; escalofríos; infecciones virales; caídas.

Con paracetamol

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

- Muy raras: Trombocitopenia; agranulocitosis; neutropenia; leucopenia; anemia hemolítica; pancitopenia.





Trastornos hepato-biliares

- Raras: Elevación de transaminasas.
- Muy raras: Falla hepática aguda; ictericia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos renales y urinarios

- Muy raras: Piuria estéril (orina turbia); nefropatía (con dosis elevadas y/o tratamientos prolongados).

Trastornos cardiovasculares

- Raras: Hipotensión.

Trastornos respiratorios

- Raras: Broncoespasmo (en sujetos asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Muy raras: Erupción; urticaria; prurito; necrólisis epidérmica tóxica; síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos del sistema inmunológico

- Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia.

Trastornos generales

- Raras: Malestar general.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Con tramadol

- En pacientes que reciben tramadol y warfarina se han reportado aumentos del Cociente Internacional Normalizado (INR), prolongación del tiempo de protrombina y equimosis.
- Debido a su acción inhibitoria de la recaptación de serotonina, el uso concomitante de tramadol con fármacos con actividad serotoninérgica puede conducir al desarrollo de un síndrome serotoninérgico. Tales fármacos incluyen: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa, agonistas de los receptores 5-HT (triptanos), dextrometorfano, bromocriptina, levodopa, linezolid, litio y la hierba de San Juan, entre otros.
- Fármacos inhibidores de CYP2D6 (como: quinidina, fluoxetina, paroxetina y amitriptilina) y/o de CYP3A4 (como: ketoconazol y eritromicina) pueden disminuir el metabolismo del tramadol y, como resultado, aumentar sus concentraciones séricas y la posibilidad de reacciones adversas, incluyendo convulsiones y síndrome serotoninérgico. Por el contrario, inductores de la CYP3A4 (como: carbamazepina, rifampicina y la hierba de San Juan) podrían reducir los niveles séricos del tramadol y comprometer su eficacia terapéutica.
- La co-administración de tramadol con fármacos depresores del SNC (como: anestésicos, otros analgésicos opiáceos, benzodiazepinas, barbitúricos y fenotiazinas) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor central y respiratorio aditivo.
- Con la administración conjunta de tramadol y digoxina se han reportado casos de toxicidad digitalica.

Con paracetamol

- El consumo crónico o excesivo de bebidas alcohólicas incrementa el riesgo de hepatotoxicidad del paracetamol.
- Se ha descrito que anticonvulsivantes como la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina, debido a su efecto inductor de las enzimas microsomales hepáticas, podrían incrementar la conversión del paracetamol en su metabolito hepatotóxico.
- El uso combinado de isoniazida y paracetamol en dosis elevadas aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo.
- Existe evidencia clínica no concluyente que sugiere una potenciación de la actividad anticoagulante de la warfarina por el uso concomitante de paracetamol en dosis elevadas. Se cree que podría ser debido a un efecto inhibidor del metabolismo de la warfarina provocado por el paracetamol.
- La metoclopramida y la domperidona podrían acelerar la velocidad de absorción del paracetamol. La colestiramina podría disminuirla.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El paracetamol puede provocar resultados falsos positivos en las determinaciones urinarias de ácido 5-hidroxi-indolacético que emplean nitrosonaftol como reactivo.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

- La combinación de tramadol y paracetamol no debe administrarse bajo ninguna circunstancia por un tiempo mayor al estrictamente necesario. De ser requerido un empleo repetido o a largo plazo como consecuencia de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar la necesidad de continuación de la terapia.
- Con el uso de tramadol se han reportado convulsiones en pacientes que reciben dosis terapéuticas. El riesgo se incrementa con el uso de dosis elevadas y en pacientes con epilepsia, historia de ataques convulsivos, trauma cráneo-encefálico o sometidos a terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa, otros opiáceos, inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.
- Se debe considerar la posibilidad de desarrollo de síndrome serotoninérgico cuando se administra tramadol a pacientes tratados con medicamentos con actividad serotoninérgica (ver "INTERACCIONES").
- Aunque la experiencia clínica revela un bajo potencial de abuso, debido a su actividad como un agonista opiáceo el tramadol puede provocar en algunos pacientes dependencia psicológica y física con el uso prolongado. Tras la suspensión abrupta de tratamientos prolongados se ha reportado síndrome de abstinencia con manifestaciones que incluyen: ansiedad, sudoración, insomnio, rigidez, dolor, náuseas, temblor, diarrea, piloerección y, raras veces, alucinaciones. Por ello, no es recomendable su empleo en pacientes con historia de abuso o adicción a drogas (o propensos), incluido el alcohol. Así mismo, en pacientes sometidos a tratamiento crónico en quienes se indique la interrupción o la finalización del mismo, se recomienda la retirada gradual del medicamento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- En pacientes con riesgo de desarrollar depresión respiratoria o que reciben tratamiento con depresores del SNC (ver "INTERACCIONES") el uso de tramadol podría precipitar su manifestación o agravarla si ya existía. Por ello, se recomienda usar con precaución extrema en estos pacientes o considerar la posibilidad de una terapia alternativa (p.e. con analgésicos no opiáceos). Si llegase a ocurrir una depresión respiratoria durante la terapia, la condición debe ser tratada como una sobredosis.
- Dado que se han documentado casos de ideación suicida en pacientes tratados con tramadol, se recomienda evitar su uso en pacientes con tales antecedentes o con historia de depresión, trastornos emocionales u otros desórdenes psiquiátricos.
- El tramadol puede causar mareos, somnolencia, confusión, dificultad de atención y, como resultado, disminuir la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.
- Como el efecto depresor respiratorio del tramadol podría provocar retención de dióxido de carbono (CO₂) y consecuente aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, se recomienda usar con precaución en pacientes con presión intracraneal elevada o traumatismo cráneo-encefálico.
- Durante tratamientos con paracetamol se han descrito casos graves y ocasionalmente fatales de toxicidad hepática asociados al uso de dosis elevadas o por tiempo prolongado. Aunque la incidencia es mayor cuando se administran dosis superiores a 4 g/día, se han documentado casos con dosis inferiores. La pre-existencia de disfunción hepática y el uso crónico de alcohol incrementan el riesgo.
- Debido a las múltiples interacciones del tramadol y el paracetamol, se recomienda consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con otros medicamentos. Así mismo, se debe aconsejar a los pacientes no usar por cuenta propia ningún medicamento o producto natural durante el tratamiento sin la autorización previa del prescriptor.
- Se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal leve a moderada y en ancianos.





- La eficacia y seguridad del producto en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque en los ensayos experimentales con paracetamol no se evidenciaron trastornos reproductivos, con el tramadol se observó fetotoxicidad y no hay estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de la combinación en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el uso del producto durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que existe evidencia de excreción de tramadol en la leche materna y no se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, se debe evitar el empleo de la combinación en ese período. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, se deberá suspender la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al tramadol u otros opiáceos, al paracetamol o los excipientes del producto.

Pacientes con antecedentes convulsivos.

Insuficiencia hepática y/o renal grave.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis aguda de tramadol puede provocar: miosis, depresión del SNC (con manifestaciones que pueden comprender, según la cantidad ingerida, desde somnolencia hasta coma), convulsiones, flacidez músculo-esquelética, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, paro cardíaco y muerte.

La sobredosificación de paracetamol puede conducir a necrosis hepática aguda potencialmente letal y presentarse además: necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y arritmias cardíacas. La hepatotoxicidad podría no ser evidente hasta pasadas 48 a 72 horas de la ingestión, aunque pueden aparecer síntomas durante las primeras 24 horas que incluyen: náuseas, vómito, malestar general, palidez y diaforesis.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) practicar procedimientos orientados a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico,





según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte.

Medidas aplicables al tramadol: Mantenimiento de la vía aérea permeable, oxigenación y/o soporte respiratorio (según necesidad), control de las convulsiones (si se presentan) y vigilancia constante de la función cardiovascular. En caso de hipotensión grave administrar fluidos IV y, si la situación lo amerita, agentes vasopresores. De ocurrir paro o arritmias podría resultar necesario masaje cardíaco o desfibrilación. La naloxona no revierte por completo los efectos depresores del tramadol y podría incrementar el riesgo de convulsiones. La hemodiálisis es inefectiva.

Medidas aplicables al paracetamol: Administración IV de N-acetilcisteína (como antídoto) dentro de las primeras 12 horas post-ingestión. Dosis inicial de 150 mg/kg en 200 mL de solución de dextrosa al 5% en 60 minutos, seguido por 50 mg/kg en 500 mL de solución de dextrosa al 5% durante 4 horas y, a continuación, 100 mg/kg en 1000 mL de solución de dextrosa al 5% durante 16 horas (total: 300 mg/kg en 21 horas). La diálisis y la hemodiálisis son inefectivas.

11. TEXTOS DE ETIQUETAS Y EMPAQUES

Vía de administración: Oral.

Indicación y Posología: A juicio del facultativo.

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.

Su uso prolongado puede provocar dependencia.

Durante el tratamiento no ingiera bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

Contraindicaciones: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA Y RÉCIPE ARCHIVADO

