

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doliact plus 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 37,5 mg de hidroclicloruro de tramadol y 325 mg de paracetamol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos de color amarillo pálido y redondos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tramadol/paracetamol comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

La utilización de tramadol/paracetamol debe estar limitada a aquellos pacientes cuyo dolor de moderado a intenso requiera la combinación de tramadol y paracetamol (ver también sección 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

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

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No debe excederse la dosis total de 8 comprimidos al día (equivalente a 300 mg de hidroclicloruro de tramadol y 2600 mg de paracetamol). El intervalo entre dosis no debe ser menor de 6 horas.

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

Se recomienda una dosis inicial de tramadol/paracetamol de dos comprimidos. Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder de 8 comprimidos al día (equivalente a 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol).

El intervalo entre dosis no debe ser menor de 6 horas.

Tramadol/paracetamol no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo del estrictamente necesario (ver también sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Si se precisara una utilización repetida o un tratamiento a largo plazo con tramadol/paracetamol como resultado de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular (con interrupciones del tratamiento, si es posible), para evaluar si es necesario la continuación del tratamiento.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de tramadol/paracetamol en niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en esta población.

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente (ver sección 4.4).

Debido a la presencia de paracetamol, en caso de insuficiencia hepática grave no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol (ver sección 4.3).

### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse ni masticarse.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación alcohólica aguda, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótropos.
- Tramadol/paracetamol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa o que los hayan tomado en las dos últimas semanas (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- Insuficiencia hepática grave.
- Epilepsia no controlada con tratamiento (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

#### **Advertencias:**

- En adultos y adolescentes (12 años y mayores) no se debe exceder la dosis máxima de tramadol/paracetamol de 8 comprimidos al día. Para evitar sobredosis accidentales, se debe avisar a los pacientes de que no excedan la dosis recomendada y de que no utilicen al mismo tiempo cualquier otro medicamento que contenga paracetamol (incluyendo las Especialidades Farmacéuticas Publicitarias) o hidrocloreto de tramadol, sin la recomendación de un médico.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- No se debe utilizar tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Existe mayor riesgo de sobredosificación con paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica no cirrótica. Se deberá valorar cuidadosamente la prolongación del intervalo entre dosis en los casos moderados.
- No se recomienda tramadol/paracetamol en insuficiencia respiratoria grave.
- Tramadol no es un tratamiento de sustitución adecuado para los pacientes dependientes de opioides. Aunque tramadol es un agonista opioide, no puede suprimir los síntomas de abstinencia por retirada de morfina.
- Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a padecer ataques o tratados con medicamentos que pueden disminuir el umbral de convulsión, en particular inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestésicos locales. Los pacientes epilépticos controlados con tratamiento o los predispuestos a padecer convulsiones, sólo deben ser tratados con tramadol/paracetamol cuando sea absolutamente necesario.
- Se han notificado convulsiones en pacientes que recibían tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de tramadol

exceden los límites superiores recomendados.

- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver sección 4.5).

#### *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 efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

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

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

#### *Uso postoperatorio en niños*

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

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

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

### Precauciones especiales de empleo

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

Tramadol/paracetamol se debe usar con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico, en pacientes propensos a trastornos convulsivos, trastornos del tracto biliar, en estado de shock, en estado de alteración de la consciencia de origen desconocido, con problemas que afecten al centro respiratorio o a la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

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

La sobredosis de paracetamol puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes.

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

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

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

### Advertencias sobre excipientes

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

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

Está contraindicado el uso concomitante con:

#### **- Inhibidores de la MAO no selectivos**

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.

#### **- Inhibidores de la MAO A selectivos**

Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos.

Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.

#### **- Inhibidores de la MAO B selectivos**

Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.

En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe retrasarse dos semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

*No se recomienda el uso concomitante con:*

#### **- Alcohol**

El alcohol aumenta el efecto sedante de los analgésicos opioides.

La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- **Carbamacepina y otros inductores enzimáticos**

Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

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

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

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

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

- El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

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

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

- Otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), **benzodiacepinas y barbitúricos**, que aumentan el riesgo de depresión respiratoria y pueden resultar mortales en caso de sobredosis.

- Otros depresores del sistema nervioso central, tales como otros derivados opioides (incluyendo **medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos**), **barbitúricos, benzodiacepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno**, que pueden provocar un aumento de la depresión a nivel central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

- Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de tramadol/paracetamol y **warfarina**, por lo que cuando resulte conveniente desde el punto de vista médico, se deben realizar controles periódicos del tiempo de protrombina.

- En un número limitado de estudios la administración pre- o post- quirúrgica del antiemético **ondansetrón** antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor post-quirúrgico.

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

##### Embarazo

Tramadol/paracetamol no debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que tramadol/paracetamol es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

- Datos relativos a paracetamol:

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

- Datos relativos a tramadol:

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.

#### Lactancia

Tramadol/paracetamol no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

- Datos relativos a paracetamol:

El paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. En los datos disponibles publicados, la lactancia no está contraindicada en mujeres que toman medicamentos que contienen paracetamol como único principio activo.

- Datos relativos a tramadol:

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.

#### Fertilidad

La experiencia post-comercialización no sugiere que tramadol influya en la fertilidad.

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad. No se han realizado estudios sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y paracetamol.

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

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, 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 tramadol/paracetamol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

### **4.8 Reacciones adversas**

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

Las frecuencias se definen como:

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

*Trastornos cardiacos:*

- Poco frecuentes: palpitaciones, taquicardia, arritmia.

*Trastornos oculares:*

- Raras: visión borrosa, miosis, midriasis.

*Trastornos del oído y del laberinto:*

- Poco frecuentes: tinnitus

*Trastornos gastrointestinales:*

- Muy frecuentes: náuseas.
- Frecuentes: vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia.
- Poco frecuentes: disfagia, melena.

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

- Poco frecuentes: escalofríos, dolor torácico.

*Exploraciones complementarias:*

- Poco frecuentes: aumento de transaminasas.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

- Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

*Trastornos del sistema nervioso:*

- Muy frecuentes: mareo, somnolencia.
- Frecuentes: cefalea, temblores.
- Poco frecuentes: contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia.
- Raras: ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla.

*Trastornos psiquiátricos:*

- Frecuentes: estado de confusión, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, euforia, trastornos del sueño.
- Poco frecuentes: depresión, alucinaciones, pesadillas.
- Raras: delirio, dependencia farmacológica.

Experiencia post-comercialización:

- Muy raras: abuso.

*Trastornos renales y urinarios:*

- Poco frecuentes: albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

- Poco frecuentes: disnea.
- Frecuencia no conocida: hipo.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

- Frecuentes: hiperhidrosis, prurito.
- Poco frecuentes: reacciones dérmicas (ej. rash, urticaria).

#### *Trastornos vasculares:*

- Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos, relacionados con la administración de tramadol o paracetamol:

#### Tramadol:

- Hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular (tramadol).
- La experiencia post-comercialización de tramadol ha mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
- Casos raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): alteraciones del apetito, debilidad motora, y depresión respiratoria.
- Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej. alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).
- Se han notificado casos de empeoramiento del asma aunque no se ha podido establecer una relación causal.
- Pueden originarse: síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con hidrocloreto de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.

#### Paracetamol:

- Los efectos adversos del paracetamol son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el paracetamol.
- Se han notificado varios casos que sugieren que el paracetamol puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.
- En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves.

#### 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.

#### **4.9 Sobredosis**

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

#### *Síntomas de sobredosis debidos a tramadol:*

En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria.

#### *Síntomas de sobredosis debidos a paracetamol:*

La sobredosis produce especial preocupación en niños pequeños. Los síntomas de sobredosis con paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede comenzar a ser evidente entre las 12 y 48 horas tras la ingestión. Pueden producirse anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, el fallo hepático puede progresar a encefalopatía, coma y muerte. Puede desarrollarse incluso fallo renal agudo con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de paracetamol.

Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de paracetamol (normalmente detoxificado correctamente con glutatión cuando se toman dosis normales de paracetamol), se unen de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

#### Tratamiento de emergencia:

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible tras la sobredosis, para medir la concentración plasmática de paracetamol y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam.
- Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con tramadol/paracetamol.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por paracetamol. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido  $\geq 150$  mg/kg de paracetamol en las 4 horas anteriores, deben ser sometidos a un lavado gástrico.

Las concentraciones de paracetamol en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación, por paracetamol). Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales.

El antídoto para el paracetamol, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de paracetamol ingerida. Si es posible, en las 8 horas tras la sobredosificación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Opioides en combinación con analgésicos no opioides; tramadol y paracetamol. Código ATC: N02AJ13

#### **ANALGÉSICOS**

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  con una mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina.

Tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia de tramadol es de un décimo a un sexto la de la morfina.

El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas del paracetamol se desconoce y puede implicar efectos centrales y periféricos.

Tramadol/paracetamol se posiciona como un analgésico de Clase II en la escala analgésica de la OMS y debe ser utilizado, por los médicos, de acuerdo a esto.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

Tras una administración oral única de un comprimido de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)- tramadol/(-)- tramadol] y 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol) al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)- tramadol] y 0,9 h (paracetamol) respectivamente. Las semividas de eliminación  $t_{1/2}$  medias son de 5,1/4,7 h [(+)- tramadol/(-)- tramadol] y 2,5 h (paracetamol).

Durante los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos tras la administración oral única y repetida de tramadol/paracetamol, no se observaron cambios significativos clínicos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos cuando éstos se usan solos.

#### Absorción

El tramadol racémico es absorbido con rapidez y casi completamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg es de aproximadamente el 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta y alcanza aproximadamente el 90%.

Tras la administración de tramadol/paracetamol, la absorción oral de paracetamol es rápida y casi completa y tiene lugar fundamentalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se alcanzan en una hora y no se ven modificadas por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de tramadol/paracetamol con alimentos no tiene un efecto significativo sobre la concentración plasmática máxima o sobre la extensión de la absorción tanto de tramadol como de paracetamol; por lo tanto, tramadol/paracetamol puede administrarse con independencia de las comidas.

#### Distribución

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

Paracetamol parece distribuirse ampliamente por casi todos los tejidos excepto en el tejido adiposo. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 0,9 l/kg. Una porción relativamente pequeña (~ 20%) de paracetamol se une a proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

Tramadol se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta intacta en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

Tramadol se metaboliza a través de O-desmetilación (catalizada por el enzima CYP2D6) a metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. M1 se metaboliza además por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico.

La semivida de eliminación plasmática de M1 es 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el profármaco. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces inferiores a las del tramadol, y la contribución al efecto clínico no parece que cambie con dosis repetidas.

Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías hepáticas fundamentales: la glucuronización y la sulfatación. La última vía se puede ver saturada rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) se metaboliza por el citocromo P450 a un producto intermedio activo (N-acetilbenzoquinoneimina), que, en condiciones normales de uso, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina tras la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, la cantidad de este metabolito se ve aumentada.

#### Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. La semivida de paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente mediante formación dosis dependiente de derivados glucuroconjugados y sulfoconjugados. Menos del 9% del paracetamol se excreta inalterado en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la semivida de ambos compuestos.

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

No se ha llevado a cabo ningún estudio preclínico con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos carcinogénicos o mutagénicos o sus efectos sobre la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en las proles de las ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en la rata en dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en el hombre. No se ha observado efecto teratogénico alguno con esta dosis. La toxicidad para el embrión y el feto se manifiesta por una disminución del peso fetal y un aumento de costillas supernumerarias. Dosis más bajas, causantes de efectos menos intensos de toxicidad materna (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), no produjeron efectos tóxicos ni en el embrión ni en el feto.

Los resultados de las pruebas estándar de mutagenicidad no revelaron un riesgo genotóxico potencial asociado al uso de tramadol en el hombre.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren que tramadol suponga un riesgo potencial para el hombre.

Estudios en animales con tramadol revelaron, a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal, asociada con toxicidad materna. No se vio afectado el funcionamiento, ni el desarrollo de la capacidad reproductiva de la descendencia. Tramadol atraviesa la placenta. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada.

Numerosas investigaciones mostraron que no existe evidencia de riesgo relevante de genotoxicidad de paracetamol a dosis terapéuticas (es decir, no-tóxica).

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

Estudios en animales y numerosas experiencias en humanos no evidenciaron, hasta la fecha, toxicidad reproductiva. No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz pregelatinizado sin gluten

Ácido esteárico 50

Povidona K-29/32

Croscarmelosa sódica.

#### Recubrimiento:

OPADRY amarillo YS-1-6382 G (hipromelosa 3cP, hipromelosa 6cP, dióxido de titanio (E-171), polietilenglicol, óxido de hierro amarillo (E-172), polisorbato 80).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Los comprimidos de Doliact plus se envasan en blisters, PVC/aluminio de 20 comprimidos.

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

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Cinfa, S.A.

Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta

31620 Huarte (Navarra) - España

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

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

Septiembre de 2011

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

Mayo 2021